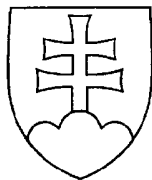


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **221-2000**
(22) Dátum podania prihlášky: **29. 12. 1992**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 7. 2006**
Vestník ÚPV SR č.: **7/2006**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 42 00 414.4**
P 42 08 789.9, P 42 08 792.9
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **10. 1. 1992**
19. 3. 1992, 19. 3. 1992
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE, DE, DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 5. 2006**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2006**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **19. 6. 2006**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky: **3966-92**
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(11) Číslo dokumentu:

285 155

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.²⁰⁰⁶:

C07D 471/00

C07D 498/00

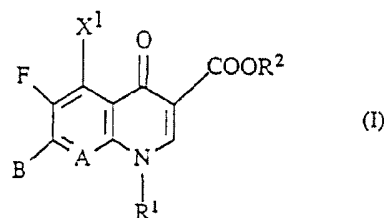
(73) Majiteľ: **Bayer HealthCare AG, Leverkusen, DE;**

(72) Pôvodca: **Petersen Uwe, Dr., Leverkusen, DE;**
Krebs Andreas, Dr., Odenthal, DE;
Schenke Thomas, Dr., Bergisch-Gladbach, DE;
Philipps Thomas, Dr., Koeln, DE;
Grohe Klaus, Dr., Odenthal, DE;
Bremm Klaus-Dieter, Dr., Wuppertal, DE;
Endermann Rainer, Dr., Wuppertal, DE;
Metzger Karl-Georg, Dr., Wuppertal, DE;
Haller Ingo, Dr., Wuppertal, DE;

(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Enantiomérne čisté deriváty kyseliny chinolónkarboxylovej a naftyridónkarboxylovej, spôsob ich výroby, liečivá tieto látky obsahujúce a ich použitie**

(57) Anotácia:
Riešenie sa týka enantiomérne čistých derivátov kyseliny chinolónkarboxylovej a naftyridónkarboxylovej všeobecného vzorca (I), v ktorom majú substituenty význam uvedený v opisnej časti, spôsobu ich výroby, liečiv tieto látky obsahujúcich a ich použitia na výrobu antibakteriálnych činidiel a prísad do krmív.



Oblasť techniky

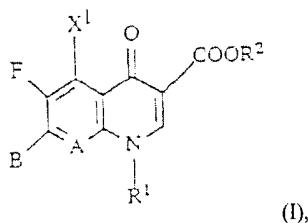
Vynález sa týka enantiomérických čistých derivátov kyseliny chinolónkarboxylovej a naftyridónkarboxylovej, spôsobu ich výroby a antibakteriálnych prostriedkov a prídavkov do krmív, obsahujúcich uvedené látky.

Doterajší stav techniky

Z EP-A-0 350 733 sú známe chinolónkarboxylové kyseliny a naftyridónkarboxylové kyseliny, ktoré sú v polohe 7 substituované bicyklickým aminovým zvyškom.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu sú enantiomérické čisté zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



v ktorom

A znamená skupinu CH, CF, CCl, C-OCH₃, C-CH₃ alebo N,

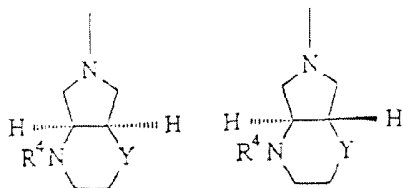
X¹ znamená vodíkový atóm, atóm halogénu, aminoskupinu alebo metylovú skupinu,

R¹ znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, skupinu FCH₂CH₂-, cyklopropylovú skupinu, fenylovú skupinu, prípadne raz až trikrát substituovanú atómom halogénu, alebo

R¹ a A môžu znamenať spoločne mostík štruktúry C-O-CH₂-CH(CH₃)-,

R² znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú atómom halogénu alebo aminoskupinou, alebo 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-metylovú skupinu,

B znamená zvyšok vzorca



v ktorom

Y znamená kyslíkový atóm a

R⁴ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, oxoalkylovú skupinu s 2 až 5 uhlíkovými atómami, skupiny

CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂CO₂R', R'O₂C-CH=C-CO₂R',

-CH=CH-CO₂R' alebo CH₂CH₂-CH, alebo 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-metylovú skupinu,

pričom

R' znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu

nu s 1 až 3

uhlíkovými atómami,

a ich farmaceuticky použiteľné hydráty a adičné soli s kyselinami, ako i soli zodpovedajúcich kyselín s alkalickými kovmi, kovmi alkalických zemín, striebrom a guanidínom.

Výhodné sú enantiomérické čisté deriváty kyseliny chinolónkarboxylovej a naftyridónkarboxylovej podľa všeobecného vzorca (I),

v ktorom

A znamená skupinu CH, CF, CCl, C-OCH₃ alebo N,

X¹ znamená vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru alebo brómu, aminoskupinu alebo metylovú skupinu,

R¹ znamená etylovú skupinu, 2,4-difluórfenylovú skupinu, alebo

R¹ a A môžu znamenať spoločne mostík štruktúry C-O-CH₂-CH(CH₃)-,

R² znamená vodíkový atóm metylovú skupinu, etylovú skupinu, alebo 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-metylovú skupinu a

R⁴ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, skupiny CH₂-CO-CH₃, CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂-CO-CH₃, CH₂CH₂CO₂R', R'O₂C-CH=C-CO₂R',

-CH=CH-CO₂R' alebo CH₂CH₂-CN, alebo 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-metylovú skupinu,

pričom

R' znamená alkylovú skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atómami,

a ich farmaceuticky použiteľné hydráty a adičné soli s kyselinami, ako i soli zodpovedajúcich kyselín s alkalickými kovmi, kovmi alkalických zemín, striebrom a guanidínom.

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej spôsob výroby enantiomérických čistých derivátov chinolónkarboxylových a naftyridónkarboxylových kyselín všeobecného vzorca (I),

v ktorom

A znamená skupinu CH, CF, CCl, C-OCH₃, C-CH₃ alebo N,

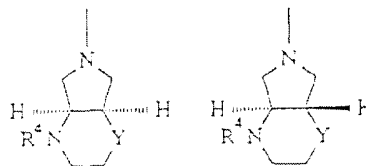
X¹ znamená vodíkový atóm, atóm halogénu, aminoskupinu alebo metylovú skupinu,

R¹ znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, skupinu FCH₂CH₂-, cyklopropylovú skupinu, fenylovú skupinu, prípadne raz až trikrát substituovanú atómom halogénu, alebo

R¹ a A môžu znamenať spoločne mostík štruktúry C-O-CH₂-CH(CH₃)-,

R² znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú atómom halogénu alebo aminoskupinou, alebo 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-metylovú skupinu,

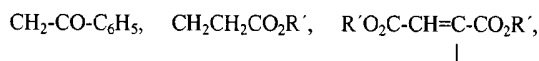
B znamená zvyšok vzorca



v ktorom

Y znamená kyslíkový atóm a

R⁴ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, oxoalkylovú skupinu s 2 až 5 uhlíkovými atómami alebo skupiny

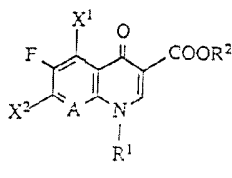


-CH = CH-CO₂R' alebo CH₂CH₂-CN, alebo 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-metylovú skupinu,

pričom

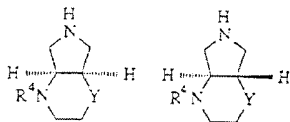
R' znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

ktorého podstata spočíva v tom, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca (V)



(V),

v ktorom majú A, R¹, R² a X¹ uvedený význam a X² znamená atóm halogénu, obzvlášť fluóru alebo chlór, s enantioméne čistými zlúčeninami všeobecného vzorca (VI)

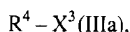


v ktorom

Y znamená kyslíkový atóm a

R⁴ znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

pripadne za prítomnosti látok viažucich kyseliny, a reakčný produkt sa pripadne nechá reagovať ďalej so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIa)

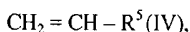


v ktorom má X³ uvedený význam a

R⁴ znamená oxoalkylovú skupinu s 2 až 5 uhlíkovými atómami, alebo skupiny CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂-CO₂R' a CH₂CH₂-CN,

pričom

R' znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, alebo s Michaelovým akceptorom, ako je dialkylester kyseliny acetyléndikarboxylovej, alkylesterom kyseliny propiolovej alebo so zlúčeninou všeobecného vzorca (IV)



v ktorom

R⁵ znamená skupinu COCH₃, CO₂R' alebo CN.

Ako príklady zlúčenín všeobecného vzorca (VI) je možné uviesť nasledujúce:

cis-2,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan,
cis-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan,
trans-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan,
S,S-2,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan,
1R,6S-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan,
1S,6R-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan,
1R,6R-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan a
1S,6S-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan.

Reakcie zlúčenín všeobecného vzorca (V) so zlúčeninami všeobecného vzorca (VI), pri ktorej sa zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) môžu použiť tiež vo forme svojich solí, napríklad vo forme hydrochloridov, sa výhodne uskutočňujú v zriedovacom činidle, ako je napríklad dimetyl-

sulfoxid, N,N-dimetylformamid, N-metylpyrolidón, triamid kyseliny hexametylfosforečnej, sulfolan, acetonitril, voda, alebo v alkoholoch, ako je metylalkohol, etylalkohol, n-propylalkohol, izopropylalkohol, alebo v glykolmonometyléteri alebo pyridíne. Rovnako tak je možné použiť zmesi týchto zriedovacích činidiel.

Ako látky viažuce kyseliny sa môžu použiť všetky obvyklé anorganické a organické činidlá, viažuce kyseliny. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov, uhlíkaty alkalických kovov, organické amíny a organické amidiny. Ako obzvlášť výhodné možno jednotlivito menovať trietylamin,

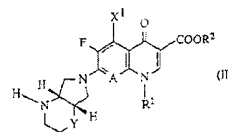
1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán (DABCO), 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én (DBU) alebo prebytočný amín všeobecného vzorca (VI).

Reakčné teploty sa môžu pohybovať v širokom rozmedzí, obvykle sa však pracuje pri teplote v rozmedzí 20 až 200 °C, výhodne 80 až 180 °C.

Reakcia sa môže uskutočňovať za normálneho tlaku, ale tiež za zvýšeného tlaku. Všeobecne sa pracuje za tlaku v rozmedzí 0,1 až 10 MPa, výhodne 0,1 až 1 MPa.

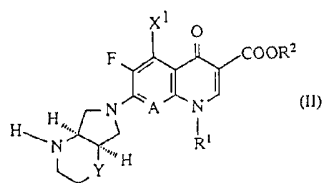
Pri uskutočňovaní uvedeného spôsobu sa používa na jeden mol zlúčeniny všeobecného vzorca (V) 1 až 15 mol, výhodne 1 až 6 mol zlúčeniny všeobecného vzorca (VI).

Ako príklady zlúčenín všeobecného vzorca (II), ktoré sa môžu použiť jednak ako racemáty a taktiež ako diastereomérne čisté alebo enantioméne čisté zlúčeniny, je možné menovať nasledujúce zlúčeniny:

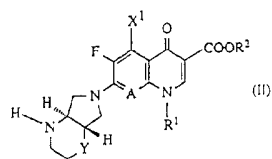


R ¹	R ²	X ¹	Y	A
cyklopropyl	C ₂ H ₅	H	CH ₂	C-H
F-CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₂	C-F
cyklopropyl	C ₂ H ₅	H	CH ₂	C-Cl
cyklopropyl	H	H	CH ₂	C-OCH ₃
cyklopropyl	H	H	CH ₂	C-CH ₃
cyklopropyl	C ₂ H ₅	H	CH ₂	N
cyklopropyl	H	Br	CH ₂	C-F
cyklopropyl	H	Cl	CH ₂	C-F
cyklopropyl	H	CH ₃	CH ₂	C-F
cyklopropyl	C ₂ H ₅	NH ₂	CH ₂	C-F
cyklopropyl	H	H	O	C-H
cyklopropyl	C ₂ H ₅	H	O	C-F
C ₂ H ₅	H	H	O	C-Cl
CH ₃	H	H	O	C-OCH ₃
cyklopropyl	H	H	O	C-CH ₃
cyklopropyl	H	H	O	N
cyklopropyl	H	Br	O	C-F
cyklopropyl	H	Cl	O	C-F
cyklopropyl	H	CH ₃	O	C-F
cyklopropyl	H	NH ₂	O	C-F

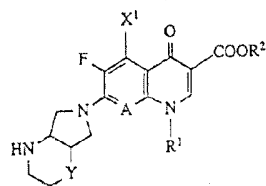
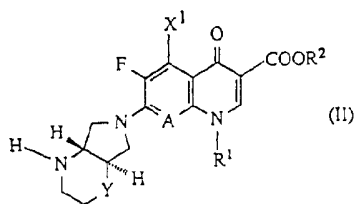
SK 285155 B6



R¹	R²	X¹	Y	A
cyklopropyl	CH₃	H	CH₂	C-H
cyklopropyl	CH₂CH₂OH	H	CH₂	C-F
cyklopropyl	CH₂CH₂OH	H	CH₂	C-Cl
cyklopropyl	H	H	CH₂	C-OCH₃
cyklopropyl	H	H	CH₂	C-CH₃
cyklopropyl	H	H	CH₂	N
cyklopropyl	H	Br	CH₂	C-F
cyklopropyl	H	F	CH₂	C-F
cyklopropyl	H	CH₃	CH₂	C-F
cyklopropyl	H	NH₂	CH₂	C-F
cyklopropyl	H	H	O	C-H
cyklopropyl	CH₃	H	O	C-F
C₂H₅	H	H	O	C-Cl
cyklopropyl	H	H	O	C-OCH₃
cyklopropyl	H	H	O	C-CH₃
cyklopropyl	H	H	O	N
cyklopropyl	H	Br	O	C-F
cyklopropyl	H	Cl	O	C-F
cyklopropyl	H	CH₃	O	C-F
C₂H₅	H	NH₂	O	C-F



R¹	R²	X¹	Y	A
cyklopropyl	H	H	CH₂	C-H
cyklopropyl	H	H	CH₂	C-F
cyklopropyl	H	H	CH₂	C-Cl
cyklopropyl	H	H	CH₂	C-OCH₃
cyklopropyl	H	H	CH₂	C-CH₃
cyklopropyl	H	H	CH₂	N
cyklopropyl	H	Br	CH₂	C-F
cyklopropyl	H	F	CH₂	C-F
cyklopropyl	H	CH₃	CH₂	C-F
cyklopropyl	H	NH₂	CH₂	C-F
cyklopropyl	H	H	O	C-H
cyklopropyl	H	H	O	C-F
cyklopropyl	H	H	O	C-Cl
cyklopropyl	H	H	O	C-OCH₃
cyklopropyl	H	H	O	C-CH₃
cyklopropyl	H	H	O	N
cyklopropyl	H	Br	O	C-F
cyklopropyl	H	F	O	C-F
cyklopropyl	H	CH₃	O	C-F
cyklopropyl	H	NH₂	O	C-F



R¹	R²	X¹	Y	A
cyklopropyl	H	H	CH₂	C-H
cyklopropyl	H	H	CH₂	C-F
cyklopropyl	H	H	CH₂	C-Cl
cyklopropyl	H	H	CH₂	C-OCH₃
cyklopropyl	H	H	CH₂	C-CH₃
cyklopropyl	H	H	CH₂	N
cyklopropyl	H	Br	CH₂	C-F
cyklopropyl	H	F	CH₂	C-F
cyklopropyl	H	CH₃	CH₂	C-F
cyklopropyl	H	NH₂	CH₂	C-F
cyklopropyl	H	H	O	C-H
cyklopropyl	H	H	O	C-F
cyklopropyl	H	H	O	C-Cl
cyklopropyl	H	H	O	C-Cl
cyklopropyl	H	H	O	C-OCH₃
cyklopropyl	H	H	O	C-CH₃
cyklopropyl	H	H	O	N
cyklopropyl	H	Br	O	C-F
cyklopropyl	H	F	O	C-F
cyklopropyl	H	CH₃	O	C-F
cyklopropyl	H	NH₂	O	C-F

R¹	R²	X¹	Y	A
2,4-difluórfenyl	H	Cl	CH₂	C-F
2,4-difluórfenyl	H	CH₃	CH₂	C-F
2,4-difluórfenyl	H	H	CH₂	C-CH₃
2,4-difluórfenyl	H	H	O	C-F
2,4-difluórfenyl	H	H	O	C-Cl
4-fluórfenyl	H	H	O	CH
2,4-difluórfenyl	H	H	O	N
2,4-difluórfenyl	H	H	O	C-OCH₃
2,4-difluórfenyl	H	H	O	C-CH₃
2,4-difluórfenyl	H	H	CH₂	C-F
2,4-difluórfenyl	H	F	CH₂	C-F
2,4-difluórfenyl	H	H	CH₂	C-Cl
2,4-difluórfenyl	H	H	O	C-Cl
2,4-difluórfenyl	H	H	CH₂	N
2,4-difluórfenyl	H	H	O	N
2,4-difluórfenyl	H	H	O	C-H
2,4-difluórfenyl	C₂H₅	H	O	C-F

Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca (II) a (IV) sú známe. Ako príklady je možné uviesť:

chloracetón, 4-chlór-2-butanón, 5-chlór-2-pentanón, 1-brom-2-butanón, fenacylchlorid, metylester kyseliny akrylovej, etylester kyseliny akrylovej, akrylonitril, metylvinylketón, dimetylester kyseliny acetyléndikarboxylovej, dietyler kyseliny acetyléndikarboxylovej, metylester kyseliny propiolovej a etylester kyseliny propiolovej.

Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (II) so zlúčeninou všeobecného vzorca (III) sa výhodne uskutočňuje v zried'ovacom činidle, ako je napríklad dimetylsulfoxid, N,N-dimetylformamid, N-metylpyrolidón, triamid kyseliny hexametylfosforečnej, sulfolan, acetonitril, voda, alkoholy, ako je metylalkohol, etylalkohol, n-propanol, izopropanol, glykolmonometylester alebo pyridín, za prítomnosti prostriedku viažuceho kyseliny. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel.

Ako činidlá viažuce kyseliny sa môžu použiť všetky

obvyklé anorganické a organické prostriedky viažuce kyseliny. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov, uhličitany alkalických kovov, organické aminy a amidiny. Ako obzvlášť výhodné možno jednotlivu uviesť trietylamin, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán (DABCO), 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]undec-7-én (DBU) alebo prebytočný amín všeobecného vzorca (VI).

Reakčné teploty sa môžu pohybovať v širokom rozmedzí. Všeobecne sa pracuje pri teplote v rozmedzí asi 20 až 200 °C, výhodne v rozmedzí 60 až 130 °C.

Reakcia sa môže uskutočňovať za normálneho tlaku, ale tiež za tlaku zvýšeného. Obvykle sa pracuje za tlaku v rozmedzí asi 0,1 až 10 MPa, výhodne 0,1 až 1,0 MPa.

Pri uskutočňovaní tohto spôsobu sa používa na jeden mol zlúčeniny všeobecného vzorca (II) 1 až 15 mol, výhodne 1 až 6 mol zlúčeniny vzorca (III).

Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (II) s Michaelovým akceptorom vzorca (IV) sa výhodne uskutočňuje v zriedovacom činidle, ako je napríklad acetonitril, dimetylsulfoxid, N,N-dimetylformamid, alkoholy, ako je metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol alebo izopropylalkohol alebo glykolmonometyléter.

Reakčné teploty sa môžu pohybovať v širokom rozmedzí. Všeobecne sa pracuje pri teplote v rozmedzí asi 20 až 150 °C, výhodne 40 až 100 °C.

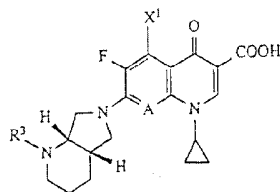
Reakcia sa môže uskutočňovať za normálneho tlaku, ale tiež za tlaku zvýšeného. Obvykle sa pracuje za tlaku v rozmedzí asi 0,1 až 10 MPa, výhodne 0,1 až 1,0 MPa.

Pri uskutočňovaní tohto spôsobu sa používa na jeden mol zlúčeniny všeobecného vzorca (II) 1 až 5 mol, výhodne 1 až 2 mol zlúčeniny vzorca (IV).

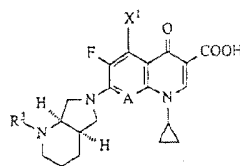
Výroba adičných solí zlúčenín podľa predloženého vynálezu s kyselinami prebieha obvyklým spôsobom, napríklad rozpustením betainu vo vodnej kyseline a vyzrážaním soli organickým rozpúšťadlom miešateľným s vodou, ako je napríklad metylalkohol, etylalkohol, acetón alebo acetonitril. Môžu sa tiež zahriať ekvivalentné množstvá betainu a kyseliny vo vode alebo v alkohole, ako je napríklad glykolmonometyléter, a potom odpariť do sucha, alebo vyzrážanú soľ odsáť. Ako farmaceuticky použiteľné soli sa rozumie napríklad soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou octovou, kyselinou glykolovou, kyselinou mliečnou, kyselinou jantárovou, kyselinou citrónovou, kyselinou vínou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou 4-toluénsulfónovou, kyselinou galakturónovou, kyselinou glukónovou, kyselinou embónovou, kyselinou glutamovou alebo kyselinou asparágovou.

Soli karboxylových kyselín podľa predloženého vynálezu s alkalickými kovmi alebo s kovmi alkalických zemín sa napríklad získajú rozpustením betainu v prebytočnom hydroxide alkalického kovu alebo kovu alkalickéj zeminy, filtráciou nerozpusteného betainu a odparením filtrátu do sucha. Farmaceuticky vhodné sú soli sodné, draselné a vápenaté. Reakciou solí s alkalickými kovmi alebo s kovmi alkalických zemín s vhodnou striebornou soľou, ako je napríklad dusičnan strieborný, sa získajú zodpovedajúce strieborné soli.

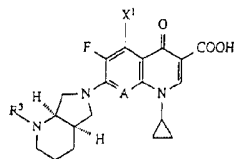
Opísanými spôsobmi sa môžu okrem účinných látok, uvedených v príkladovej časti, vyrobiť napríklad tiež zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke (prípadne v cis- alebo trans-forme).



R³	X¹	A
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=CH-	NH ₂	C-F
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂ -	H	N
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -	H	N
NC-CH ₂ CH ₂ -	H	N
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	N
CH ₃ O ₂ C-CH=CH-	H	N
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	C-H
CH ₃ -CO-CH ₂ -	CH ₃	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	C-H
CH ₃ O ₂ C-CH=C-CO ₂ CH ₃	CH ₃	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=CH-	CH ₃	C-H
CH ₃ O ₂ C-CH=CH-	CH ₃	C-F
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	N



R³	X¹	A
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂ -	H	C-F
CH ₃ -CO-CH ₂ -	H	C-F
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH ₂ CH ₂ -	H	C-F
NC-CH ₂ CH ₂ -	H	C-F
CH ₃ O ₂ C-CH=CH-	H	C-F
CH ₃ O ₂ C-CH=C-CO ₂ CH ₃	H	C-F
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	C-F
5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-metyl-	H	C-F
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂ -	H	C-Cl
CH ₃ -CO-CH ₂ -	H	C-Cl
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH ₂ CH ₂ -	H	C-Cl
NC-CH ₂ CH ₂ -	H	C-Cl
CH ₃ O ₂ C-CH=CH-	H	C-Cl
CH ₃ O ₂ C-CH=C-CO ₂ CH ₃	H	C-Cl
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	C-Cl
5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-metyl-	H	C-Cl



R ³	X ¹	A
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=CH-	H	C-H
CH ₃ O ₂ C-CH=CH-	F	C-F
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -	F	C-F
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-	NH ₂	C-F
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	NH ₂	C-F
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=CH-	CH ₃	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	C-H
CH ₃ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	N
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂ -	H	C-OCH ₃
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=CH-	H	C-OCH ₃
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=CH-	H	N
NC-CH ₂ CH ₂	H	N
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂ -	H	N

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu pôsobia silne antibioticky a vykazujú pri nepatnej toxicite široké antibakteriálne spektrum proti grampozitívnym a gramnegatívnym zárodkom, obzvlášť proti enterobaktériám, predovšetkým však proti tým, ktoré sú rezistentné proti rôznym antibiotikám, ako sú napríklad penicilíny, cefalosporíny, aminoglykozidy, sulfonamidy a tetracyklíny.

Tieto cenné vlastnosti umožňujú ich použitie ako chemoterapeutické účinné látky v medicíne, ako i na konzervovanie anorganických a organických materiálov, obzvlášť organických materiálov všetkého druhu, napríklad polymérov, mazadiel, farieb, vlákien, kože, papiera a dreva, potravín a vody.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú účinné proti veľmi širokému spektru mikroorganizmov. Pomocou nich možno potierať gramnegatívne a grampozitívne baktérie a baktériám podobné mikroorganizmy, ako i potlačovať, zlepšovať a/alebo liečiť ochorenia vyvolané týmito pôvodcami.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa vyznačujú zosilneným účinkom na pokojné a rezistentné zárodky. Pri pokojných baktériách, teda baktériách, ktoré nevykazujú žiadny preukázateľný rast, pôsobia tieto zlúčeniny hlboko pod koncentráciu dosiaľ známych substancií. Toto sa týka nie len použitého množstva, ale tiež rýchlosti usmrcovania. Takéto výsledky bolo možné pozorovať pri grampozitívnych a gramnegatívnych baktériách, obzvlášť pri *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* a *Escherichia coli*.

Obzvlášť proti baktériám, ktoré sú proti porovnateľným substanciám zaradované ako málo citlivé, obzvlášť rezistentné kmene *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Enterococcus faecalis*, vykazujú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu prekvapivé spektrum účinku.

Obzvlášť účinné sú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu proti baktériám a baktériám podobným mikroorganizmom. Sú teda obzvlášť vhodné na profylaxiu a chemote-

rapiu lokálnych a systemických infekcií v humánnej a veterinárnej medicíne, ktoré sú vyvolávané týmito pôvodcami.

Uvedené zlúčeniny sú tiež vhodné na potieranie protozoonos a helmintos.

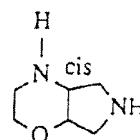
Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu použiť v rôznych farmaceutických prípravkoch. Ako výhodné farmaceutické prípravky je možné uviesť tablety, dražé, kapsuly, pilulky, granuláty, čapíky, roztoky, suspenzie, emulzie, pasty, masť, želé, krémy, pleťové prípravky, prášky a spreje.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Výroba predproduktov

Príklad A

cis-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan



1. trans-1-benzoyl-3-bróm-4-(2-hydroxyetoxy)-pyrolidín

Rozpustí sa 95 g (0,55 mol) 1-benzoyl-3-pyrolidínu v 380 g etylénglykolu a pri teplote miestnosti sa k tomuto roztoku pridá v priebehu 2 hodín v päťgramových porciách 101 g (0,57 mol) N-brómsukcínimidu. Reakčná zmes sa potom mieša cez noc pri teplote miestnosti, vleje sa do vody, extrahuje sa metylénchloridom, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a výsledný roztok sa zahustí. Získaný zvyšok (188 g) sa chromatografuje na silikagéli s použitím etylesteru kyseliny octovej. Výťažok: 136,5 g (78 % teórie), obsah po GC: 99 %.

2. trans-1-benzoyl-3-bróm-4-(2-tosyloxyetoxy)-pyrolidín

V 750 ml toluénu sa rozpustí 92 g (0,239 mol) trans-1-benzoyl-3-bróm-4-(2-hydroxyetoxy)-pyrolidínu, 32 g (0,316 mol) trietylaminu a 1 g 4-dimetylaminopyridínu a k tomuto roztoku sa prikvapká 60 g (0,31 mol) tosylchloridu v 450 ml toluénu. Reakčná zmes sa mieša počas 2 dní pri teplote miestnosti, pridá sa voda a vodná fáza sa oddelí a extrahuje sa toluénom. Spojené toluénové roztoky sa premyjú 10 % kyselinou chlorovodíkovou, vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustia sa. Získaný zvyšok sa rozpustí v etylesteri kyseliny octovej, prefiltruje sa cez silikagél a filtrát sa zahustí. Výťažok: 125 g (91 % teórie).

Podľa chromatografie na tenkej vrstve ide o jednotnú zlúčeninu.

3. cis-8-benzoyl-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan

Zahrieva sa 124 g (0,265 mol) trans-1-benzoyl-3-bróm-4-(2-tosyloxyetoxy)-pyrolidínu s 86 g (0,8 mol) benzylaminu v 1,5 l xylénu cez noc pod spätným chladičom. Soli benzylaminu sa odsajú a filtrát sa zahustí.

Surový výťažok: 91,2 g.

4. cis-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan

Zahrieva sa 91 g (0,265 mol) cis-8-benzoyl-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónanu s 200 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a 140 ml vody cez noc pod spätným chladičom. Po ochladení sa odsaje kyselina benzoová, roztok sa zahustí na polovicu objemu, zalkalizuje sa pomocou uhličitanu draselného, extrahuje sa chloroformom.

mom, vysuší sa pomocou uhličitanu draselného, zahustí sa a predestiluje.

Výtťažok : 30,7 g (48,8 % teórie),

teplota varu : 134 – 142 °C/0,6 mbar,

obsah podľa GC : 92 %.

5. cis-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan-dihydrochlorid

Hydrogenuje sa 26 g (0,11 mol, 92 %) cis-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónanu v 180 ml etylalkoholu a 19 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej s použitím 3 g paládia na aktívnom uhlí (10 % Pd) pri teplote 100 °C a tlaku vodíka 10,0 MPa. Katalyzátor sa potom odsaje, filtrát sa zahustí a vylúčené kryštály sa vysušia v exikátore nad oxidom fosforečným.

Výtťažok : 17,1 g (77 % teórie),

teplota topenia : 244 – 255 °C.

Příklad B

Delenie enantiomérov

cis-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónanu

150,1 g (1 mol) kyseliny D-(-)-vínnej sa predloží pri teplote v rozmedzí 60 až 65 °C do 700 ml metylalkoholu a prikvapká sa 218,3 g (1 mol) cis-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónanu ako roztok v 300 ml metylalkoholu. Potom sa nechá zmes pomaly vychladnúť na teplotu 49 °C, keď sa roztok zakalí, zaočkuje sa s kryštálmi, získanými z predchádzajúceho pokusu, 1R,6S-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan-D-tartátu a mieša sa počas 30 minút pri tejto teplote do vytvorenia zárodočných kryštálov, načo sa pomaly ochladí až na teplotu 0 až 3 °C. Po odsatí kryštálov sa tieto premyjú zmesou 200 ml etylalkoholu a 100 ml etylalkoholu, ochladenú na teplotu 0 °C a potom trikrát vždy 300 ml etylalkoholu. Nakoniec sa produkt usuší na vzduchu.

Výtťažok : 160,3 g (87 % teórie) 1R,6S-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan-tartátu

teplota topenia: 174,5– 176,5 °C

ee > 97 % (po derivatizácii 1-fenyl-etylizokyanátom a vyhodnotenie pomocou HPLC)

$[\alpha]_D^{23} = +24,0$ (c = 1, metanol).

156,9 g prvého kryštalizátu sa prekryštalizuje z 1500 ml metylalkoholu.

Výtťažok : 140,0 g (89 % získané späť),

teplota topenia : 176 – 177 °C,

$[\alpha]_D^{23} = +25,2$ (c = 1, metanol).

Metanolícky materský roztok z prvej kryštalizácie sa zahustí na rotačnej odparke. Získaný sirupovitý zvyšok (236g) sa rozpustí v 500 ml vody a pomocou 250 ml 6 n hydroxidu sodného sa hodnota pH nastaví na 12 až 13. Tento roztok sa trikrát extrahuje vždy 350 ml toluénu, extrakt sa vysuší pomocou uhličitanu sodného a vo vákuu sa zahustí. Získa sa 113,1 g zvyšku vo forme hnedej olejovitej kvapaliny, obsahujúceho podľa skúšky plynovú chromatografiu 97 % cis-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónanu, ktorý sa bez čistenia použije na výrobu 1S,6R-enantiomérov.

113,1 g (0,518 mol) surového obohateného 1S,6R-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónanu sa rozpustí v 155 ml metylalkoholu a prikvapká sa k viacemu roztoku 77,8 g (0,518 mol) kyseliny L-(+)-vínnej v 363 ml metylalkoholu. Už počas prikvapkávania sa pozvoľna tvorí kryštálová kaša. Získaná zmes sa nechá miešať ešte jednu hodinu pri teplote 60 °C a potom sa pomaly v priebehu 2 hodín ochladí na teplotu 0 °C. Kryštály sa potom odsajú, premyjú sa zmesou etylalkoholu a metylalkoholu (2 : 1), ochladenú

na teplotu 0 °C a potom trikrát etylalkoholom, načo sa na vzduchu usušia.

Výtťažok: 145,5 g (79 % teórie) 1S,6R-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan-L-tartátu,

teplota topenia: 174,5 – 176,5 °C,

ee > 97 % (po derivatizácii 1-fenyl-etylizokyanátom a vyhodnotení pomocou HPLC),

$[\alpha]_D^{23} = -24,0$ (c = 1, metanol).

Uvoľnenie enantiomérov čistých báz:

144 g (0,39 mol) 1S,6R-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan-tartátu sa rozpustí v 250 ml vody a pridá sa 175 ml (1,05 mol) 6 n hydroxidu sodného. Vylúčená olejovitá kvapalina sa vyberie do 500 ml toluénu, organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa ešte trikrát extrahuje vždy 250 ml toluénu. Spojené organické fázy sa vysušia pomocou uhličitanu sodného, prefiltrujú sa a filtrát sa odparí na rotačnej odparke. Získaný zvyšok sa za vysokého vákuu destiluje cez 20 cm dlhú Vigreuxovu kolónu.

Výtťažok: 81,6 g (96 % teórie) 1S,6R-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónanu,

teplota varu: 120 - 139 °C/0,04 – 0,07 mbar,

obsah: 100 % (stanovené plynovou chromatografiou),

hustota: $\delta = 1,113$ g/ml,

$[\alpha]_D^{23} = -60,9$ (nezriedené),

destilačný zvyšok : 0,12 g.

Rovnakým spôsobom sa získa zo 139,2 g (0,376 mol) 1R,6S-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan-tartátu 76,0 g (93 % teórie) 1R,6S-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónanu.

$[\alpha]_D^{23} = +61,2$ (nezriedené).

Delenie enantiomérov, opísané pre cis-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan, sa môže analogicky uskutočňovať tiež s trans-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo-[4.3.0]nónan em na R,R- a S,S-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan.

Příklad C

1. Terc.-butylester kyseliny 3S,4S-4-alyloxy-3-hydroxy-pyrolidín-1-karboxylovej

Predloží sa 16,5 g (0,55 mol) 80 % hydridu sodného do 500 ml absolútneho dioxanu a pri teplote 60 °C sa prikvapká roztok 107,5 g (0,53 mol) terc.-butylesteru kyseliny S,S-3,4-dihydroxypyrolidín-1-karboxylovej (DE-A-3 403 194) v horúcom absolútnom dioxane. Reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote 60 °C a potom sa prikvapká 64 g (0,53 mol) alylbromidu, načo sa mieša počas 3 hodín pri teplote 60 °C. Reakčná zmes sa zahustí a získaný zvyšok sa rozpustí v 200 ml vody a 600 ml metylalkoholu. Roztok sa trikrát extrahuje vždy 200 ml pentánu, metanol sa odtiahne na rotačnej odparke, zriedi sa 200 ml vody a extrahuje sa metylénchloridom. Metylénchloridový roztok sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého, zahustí sa a získaný zvyšok sa rozpustí v terc.-butylmetyléteri (200 ml). Cez noc vykryštalizuje 9 g eduktu (44 mol). Éterový roztok sa zahustí a destiluje.

Výtťažok: 83 g (80 % teórie, vzťahujúc na opäť získaný edukt a dialyléter),

teplota varu: 149 °C/0,7 mbar až 159 °C/0,9 mbar.

Destilát obsahuje 5 % eduktu a 4 % dialyléteru.

Pentánový extrakt poskytuje 17 g zmesi 15 % požadovaného produktu a 84 % dialyléteru.

$[\alpha]_D^{23} = -10,5$ (c = 1, metanol).

2. Terc.-butylester kyseliny 3S,4S-3-hydroxy-4-(2-hydroxyetoxy)-pyrolidín-1-karboxylovej

Rozpustí sa 64 g (0,24 mol, 91 %) kyseliny 3S, 4S-4-alyloxy-3-hydroxypyrolidín-1-karboxylovej v 250 ml metylalkoholu, roztok sa ochladí na teplotu 0 °C a zavádza sa do nej ozón, dokiaľ ďalej zaradená premývačka s roztokom jodidu draselného neidukuje výskyt ozónu a tým úplne prebehne reakcie. Zvyšky ozónu sa potom vytesnia prúdom dusíka a vzniknutý ozonid sa redukuje 18 g natriumborhydridu, ktorý sa pridáva v jednogramových porciách. Potom sa mieša ešte cez noc pri teplote miestnosti, vsádzka sa zahustí, zriedi sa vodou a zmieša sa s 20 g uhlíčitanu draselného, načo sa päťkrát extrahuje vždy 100 ml metylénchloridu. Organické extrakty sa vysušia pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustia sa.
Výťažok: 65,8 g (100 % teórie),
produkt je 91 % (zistené pomocou plynovej chromatografie),
 $[\alpha]_D^{20} = -15,2^\circ (c = 0,97, \text{metanol})$.

3. 3S,4S-1-terc.-Butoxykarbonyl-3-tosyloxy-4-(2-tosyloxyetoxy)-pyrolidín

Predloží sa 2,7 g (10 mmol, 91 %) terc.-butylesteru kyseliny 3S,4S-3-hydroxy-4-(2-hydroxyetoxy)-pyrolidín-1-karboxylovej v 30 ml metylénchloridu, zmieša sa so 6 ml 45 % hydroxidu sodného a 0,1 g benzyltrietylamóniumchloridu a potom sa za chladenia prikvapká roztok 2,86 g (20 mmol) tosylchloridu v 10 ml metylénchloridu. Reakčná zmes sa potom mieša ešte počas jednej hodiny pri teplote miestnosti, vleje sa do 20 ml vody, organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje metylénchloridom. Spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustia sa.
Výťažok: 5 g (90 % teórie),
produkt je podľa chromatografie na tenkej vrstve jednotný.

4. Terc.-butylester kyseliny 1S,6R-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan-8-karboxylovej

Pod spätným chladičom sa cez noc zahrieva v jednom litri xylénu 87 g (156 mmol) 3S,4S-1-terc.-butoxykarbonyl-3-tosyloxy-4-(2-tosyloxyetoxy)-pyrolidínu s 58 g (0,54 mol) benzylaminu. Potom sa reakčná zmes ochladí, odsajú sa vyzrážané soli benzylaminu a zvyšok sa zahustí.
Výťažok: 43 g (58 % teórie),
produkt je podľa plynovej chromatografie 67 %.

5. 1S,6R-5-Benzyl-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan

43 g (90 mmol) terc.-butylesteru kyseliny 1S,6R-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan-8-karboxylovej v 35 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a 35 ml vody sa zahrieva pod spätným chladičom až do ukončenia vývinu oxidu uhličitého. Potom sa reakčná zmes zalkalizuje pomocou uhlíčitanu draselného, extrahuje sa chloroformom, organický extrakt sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého, zahustí sa a dvakrát sa destiluje cez Vigreuxovu kolónu s dĺžkou 20 cm.
Výťažok: 11,1 g (55 % teórie),
teplota varu: 108 – 115 °C/0,07 mbar,
 $[\alpha]_D^{26} = -58,3^\circ (\text{nezriedené})$.

Príklad D

1. Terc.-butylester kyseliny 3R,4R-4-alyloxy-3-hydroxypyrolidín-1-karboxylovej

Reakcia sa uskutočňuje analogicky, ako je opísané v príklade H1) s terc.-butylesterom kyseliny R,R-3,4-dihydroxypyrolidín-1-karboxylovej:
teplota varu: 145 °C/0,1 mbar,

$[\alpha]_D^{23} = +9,5^\circ (c = 1,0, \text{metanol})$,
produkt je podľa plynovej chromatografie 95 %.

2. Terc.-butylester kyseliny 3R,4R-3-hydroxy-4-(2-hydroxyetoxy)-pyrolidín-1-karboxylovej

Reakcia sa uskutočňuje analogicky, ako je opísané v príklade H2) s terc.-butylesterom kyseliny 3R,4R-4-alyloxy-3-hydroxypyrolidín-1-karboxylovej:
Výťažok: 99 % teórie (0,175 molárna vsádzka)
 $[\alpha]_D^{20} = +16,5^\circ (c = 0,94, \text{metanol})$.

3) 3R,4R-1-terc.-Butoxykarbonyl-3-toxyloxy-4-(2-tosyloxyetoxy)-pyrolidín

Reakcia sa uskutočňuje analogicky, ako je opísané v príklade H3) s terc.-butylesterom kyseliny 3R,4R-3-hydroxy-4-(2-hydroxyetoxy)-pyrolidín-1-karboxylovej:
Výťažok: kvantitatívny (0,11 molárna vsádzka).

4. Terc.-butylester kyseliny 1R,6S-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan-8-karboxylovej

Reakcia sa uskutočňuje analogicky, ako je opísané v príklade H4) s 3R,4R-1-terc.-butoxykarbonyl-3-tosyloxy-4-(2-tosyloxyetoxy)-pyrolidínom:
Výťažok: 40 % teórie (0,1 molárna vsádzka).

5. 1R,6S-5-Benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan

Reakcia sa uskutočňuje analogicky, ako je opísané v príklade H5) s terc.-butylesterom kyseliny 1R,6S-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan-8-karboxylovej:
Výťažok: 63 % teórie (40 molárna vsádzka),
teplota varu: 120 °C/0,06 mbar,
produkt je podľa plynovej chromatografie 95 %,
 $[\alpha]_D^{23} = +58,5^\circ (\text{neriedené})$

Príklad E

1) 1S,6R-2-Oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan-dihydrochlorid

Hydrogenuje sa 7,5 g (34,4 mmol) 1S,6R-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónanu v 200 ml etylalkoholu za prídavku 7 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej s použitím 1 g paládia na aktívnom uhlí (10 % Pd) pri teplote 100 °C a tlaku 10 MPa. Katalyzátor sa potom odfiltruje a premyje sa niekoľkokrát vodou, spojené filtráty sa zahustia a získaný zvyšok sa nechá vykryštalizovať. Kryštály sa rozotru s etylalkoholom, odsajú sa a na vzduchu sa usušia.
Výťažok: 4,6 g (66,5 % teórie),
teplota topenia: 233 – 235 °C.

2. 1S,6R-2-Oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan

V 500 ml etylalkoholu sa hydrogenuje 59 g (0,27 mol) 1S,6R-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónanu s použitím 5 g paládia na aktívnom uhlí (10 % Pd) pri teplote 120 °C a tlaku 12 MPa. Katalyzátor sa potom odsaje, filtrát sa zahustí a zvyšok sa destiluje.
Výťažok: 32,9 g (95 % teórie),
teplota varu: 65 °C/0,03 mbar,
otáčavosť: $[\alpha]_D^{28} = +8,2^\circ (\text{neriedené})$,
ee $\geq 99,5\%$ (derivatizáciou pomocou Mosherovho činidla).

Príklad F

1. 1R,6S-2-Oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan-dihydrochlorid

Reakcia sa uskutočňuje analogicky, ako je opísané v príklade J1) s 1R,6S-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónanom:

Výtěžok: 77 % teórie (23,8 molárna vsádzka),
teplota topenie: 230 - 232 °C.

2. 1R,6S-2-Oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan

Reakcia sa uskutoční analogicky, ako je uvedené v príklade J2) s 1R,6S-5-benzyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónanom:

Výtěžok: 93,3 % teórie (1,58 molárna vsádzka),
teplota varu: 63 - 65 °C/0,03 mbar,
otáčavosť: $[\alpha]_D^{23} = -8,4$ ° (neriedené),
hodnota ee: $\geq 99,5$ % (derivatizáciou s Mosherovým činidlom).

Analogicky je možné získať 1R,6R-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan a 1S,6S-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan.

Príklad G

1R,6S-2-Oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan-dihydrobromid

1. 1R,6S-5-(1R-fenetyl)-8-tosyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan

Cez noc sa zahrieva pod spätným chladičom 101,8 g (0,196 mol) trans-3-brom-1-tosyl-4-(2-tosyloxyetoxy)-pyrolidínu a 72 g (0,584 mol) R-(+)-1-fenyletylamínu v 900 ml xylénu. Ochladený roztok sa premyje 2 n hydroxidom sodným, vysuší sa pomocou uhličitanu draselného, vysušací prostriedok sa odstráni a roztok sa zahustí. Pri ochladení sa zo zvyšku vylúčia kryštály, ktoré s odsajú a nechajú sa vykryštalizovať zo zmesou 750 ml technického benzínu a 200 ml n.butanolu.

Výtěžok: 15 g (39,6 % teórie opticky čistého materiálu),
teplota topenia: 188 °C,
otáčavosť: $[\alpha]_D^{28} = +103,7$ ° (c = 1, CHCl₃).

2. 1R,6S-8-Tosyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan

Pri teplote 100 °C a tlaku 10 MPa sa hydrogenuje 13 g (33,6 mmol) 1R,6S-5-(1R-fenetyl)-8-tosyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónanu v 200 ml etylalkoholu s použitím 2,5 g paládia na aktívnom uhlí (10 % Pd). Katalyzátor sa potom odsaje, filtrát sa zahustí a zvyšok sa kryštalizuje z 30 ml toluénu.

Výtěžok: 7,5 g (79 % teórie),
teplota topenia: 160 - 161 °C,
otáčavosť: $[\alpha]_D^{23} = +17,5$ ° (c = 1,21, CHCl₃).

3. 1R,6S-2-Oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónan-dihydrobromid

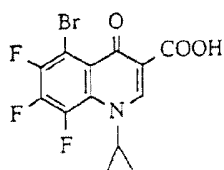
Rozpustí sa 7 g (24,8 mmol) 1R,6S-8-tosyl-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nónanu v 25 ml 33 % roztoku bromovodíka v ľadovej kyseline octovej, pridá sa 5 g fenolu a reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, potom sa zriedi diizopropyléterom, vykryštalizovaná soľ sa odsaje a na vzduchu sa usuší.

Výtěžok: 5,5 g.

Derivatizácia Mosherovým činidlom a analýza plynovou chromatografiou dáva iba jeden detegovateľný enantiomér (ee $\geq 99,5$ %).

Príklad H

Kyselina 5-brom-1-cyklopropyl-6,7,8-trifluór-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinárboxylová



1. 2-brom-3,4,5,6-tetrafluór-benzoylchlorid

365 g (1,33 mol) kyseliny 2-brom-3,4,5,6-tetrafluórbenzoovej (Tetrahedron 23, 4719/1967) sa vnesie do 2 litrov tiónylchloridu a zmes sa zahrieva počas 11 hodín po spätným chladičom až do ukončenia vývinu plynu. Prebytočný tiónylchlorid sa potom vo vákuu odtiahne a zvyšok sa destiluje.

Výtěžok: 330 g (85 % teórie),
teplota varu: 81 - 895 °C/3 - 5 mbar.

2. Dimetyléster kyseliny (2-brom-3,4,5,6-tetrafluór-benzoyl)-malónovej

Predloží sa 15,9 g (0,167 mol) chloridu horečnatého do 150 ml bezvodého acetonitrilu (vysušeného pomocou zeolitu) a za chladenia sa prikvpá 26,9 g (0,167 mol) dietylésteru kyseliny malónovej. Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu 0 °C, prikvpá sa 46 ml (33,7 g = 0,33 mol) trietylamínu a mieša sa ešte počas 30 minút. Potom sa prikvpá 48,9 g (0,168 mol) 2-brom-3,4,5,6-tetrafluór-benzoylchloridu, ešte jednu hodinu sa mieša pri teplote 0 °C a zmes sa cez noc nechá zahrievať na teplotu miestnosti. Potom sa zmieša so 100 ml 5 n kyseliny chlorovodíkovej, extrahuje sa trikrát metylénchloridom, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa zahustí.

Surový výtěžok: 62,7 g.

3. Etyléster kyseliny (2-brom-3,4,5,6-tetrafluór-benzoyl)-octovej

60 g surového dietylésteru kyseliny (2-brom-3,4,5,6-tetrafluór-benzoyl)-malónovej sa vnesie do 150 ml vody, zmieša sa s 0,6 g kyseliny 4-toluénsulfónovej a zahrieva sa pod spätným chladičom počas 6 hodín. Potom sa extrahuje metylénchloridom, extrakt sa premyje vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa.

Surový výtěžok: 46 g,
teplota varu (skúšobná destilácia na guľôčkovej kolóne): 150 až 160 °C/3 mbar,
hmotové spektrum: m/e 3342 (M⁺), 297 (M⁺-OC₂H₅), 263 (M⁺-Br), 257, 255 (M⁺-CH₂CO₂C₂H₅), 235 (263-28).

4. Etyléster kyseliny 2-(2-brom-3,4,5,6-tetrafluór-benzoyl)-3-etoxy-akrylovej

45 g surového etylesteru kyseliny (2-brom-3,4,5,6-tetrafluór-benzoyl)-octovej sa vnesie do 32,2 g (0,31 mol) anhydridu kyseliny octovej a 28,4 g (0,19 mol) trietylésteru kyseliny ortomravčianovej a reakčná zmes sa zahrieva počas 2 hodín pod spätným chladičom. Prebytočné reagencie sa odtiahnu najskôr za vákuu a potom za vysokého vákuu (teplota kúpeľa až 120 - 130 °C) a získaný surový produkt sa nechá reagovať v nasledujúcom stupni.

Surový výtěžok: 50,7 g.

5. Etyléster kyseliny 2-(2-brom-3,4,5,6-tetrafluór-benzoyl)-3-cyklopropylamino-akrylovej

50,7 g surového produktu zo stupňa 4) sa v 90 ml etylalkoholu zmieša po kvapkách za chladenia ľadom s 8,6 g (0,15 mol) cyklopropylamínu, zmes sa nechá ešte miešať pri teplote miestnosti a potom sa nechá stáť cez noc. Ďalej sa ešte raz dobre ochladí, kryštalizát sa odsaje, premyje sa studeným etylalkoholom a usuší sa.

Výtěžok: 29 g (42 % cez 4 stupne),
teplota topenia: 103 - 105 °C (z etanolu).

6. Etylster kyseliny 5-brom-1-cyklopropyl-6,7,8-trifluór-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolínkarboxylovej

28 g (68 mmol) etylesteru kyseliny 2-(2-brom-3,4,5,6-tetrafluór-benzoyl)-3-cyklopropylamino-akrylovej sa zahrieva počas 6 hodín pod spätným chladičom v 88 ml dimetylformamide s 6,9 g (164 mmol) fluoridu sodného. Reakčná zmes sa po ochladení vleje do vody, vypadnutá zrazenina (červená) sa odsaje, premyje sa väčším množstvom vody a vysuší sa v horúcovzdušnej obehovej sušiarňi pri teplote 80 °C.

Surový výťažok: 27,3 g,

teplota topenia: 150 - 175 °C,

teplota topenia po rekryštalizácii z glykolmonometyléru: 187 - 191 °C.

7. Kyselina 5-brom-1-cyklopropyl-6,7,8-trifluór-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolínkarboxylová

26,7 g (68 mmol) surového etylesteru kyseliny 5-brom-1-cyklopropyl-6,7,8-trifluór-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolínkarboxylovej sa vnesie do zmesi 165 ml kyseliny octovej, 110 ml vody a 18 ml koncentrovanej kyseliny sírovej sa reakčná zmes sa varí počas 2 hodín pod spätným chladičom. Ochladená reakčná zmes sa potom vleje do ľadovej vody, vypadnutá zrazenina sa odsaje, premyje sa väčším množstvom vody a vysuší sa v obehovej sušiarňi pri teplote 80 °C.

Výťažok: 19,7 g (80 % teórie),

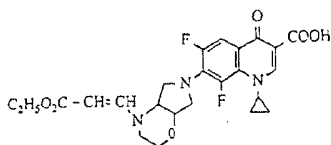
teplota topenia: 208 - 210 °C (rozklad),

teplota topenia po kryštalizácii z glykolmonometyléru: 211 - 214 °C (rozklad),

¹H-NMR (DMSO) : 8,73 s (1H na C-2), 4,16 m (1H, cyklopropyl), 1,2 m (4 H, cyklopropyl)/ppm/,
hmotové spektrum : m/e 361 (M⁺-H₂O), 3,17 (M-CO₂), 41 (100 %, C₃H₅).

Výroba konečných zlúčenín

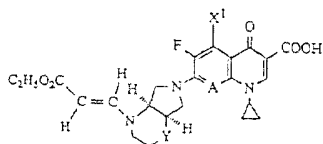
Príklad 1



2 mmol kyseliny 1-cyklopropyl-7-(2-oxa-cis-2,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-6,8-difluór-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolínkarboxylovej sa v 15 ml etylalkoholu zahrieva pod spätným chladičom počas jednej hodiny s 500 mg (5 mmol) etylesteru kyseliny propionovej. Vzniknutá suspenzia sa ochladí, zrazenina sa odsaje, premyje sa 25 ml etylalkoholu a pri teplote 80 °C sa za vysokého vákuu usuší.

Výťažok: 880 mg (90 % teórie) kyseliny 1-cyklopropyl-7-[2-oxa-5-(trans-2-etoxycarbonyl-vinyl)-cis-2,8-diazabicyklo[4.3.0]nón-8-yl]-6,8-difluór-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolínkarboxylovej, teplota topenia: 208 - 209 °C. $[\alpha]_D^{25} = +24$ (c = 0,5, CHCl₃).

Analogicky, ako je uvedené v príklade 1, sa získajú zo zodpovedajúcich medziproduktov nasledujúce zlúčeniny:



Príklad	A	X ¹	Y	teplota topenia [°C]	$[\alpha]_D$
2	CCl	H	O	197- 199 °C	- 46 °(c = 0,5, CHCl ₃)
3	CF	F	O	230-232 °C	- 5 °(c = 0,25, CHCl ₃)

Príklad 4

818 mg (2 mmol) kyseliny 1-cyklopropyl-5,6,8-trifluór-1,4-dihydro-7-(1R,6S-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolínkarboxylovej (z príkladu 13B) sa zmieša v 15 ml etylalkohole s 680 mg (4 mmol) dietylsteru kyseliny acetyléndikarboxylovej a zmes sa spracováva počas jednej hodiny pri teplote 30 °C v ultrazvukovom kúpeľi. Vytvorená suspenzia sa odsaje, premyje sa etylalkoholom a za vysokého vákuu sa usuší pri teplote 70 °C.

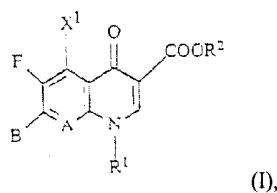
Výťažok: 890 mg (77 % teórie) kyseliny 1-cyklopropyl-7-[5-(1,2-bis-etoxycarbonyl-vinyl)-1R,6S-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nón-8-yl]-5,6,8-trifluór-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolínkarboxylovej,

teplota topenia: 220 - 222 °C (rozklad) (kryšt. z glykolmonometyléru),

$[\alpha]_D^{25} = -57$ (c = 0,5, CHCl₃).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Enantioméne čisté deriváty kyseliny chinolónkarboxylovej a naftiridónkarboxylovej všeobecného vzorca (I)



v ktorom

A znamená skupinu CH, CF, CCl, C-OCH₃, C-CH₃ alebo N,

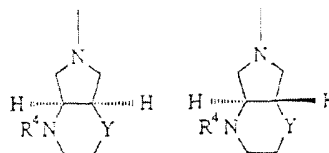
X¹ znamená vodíkový atóm, atóm halogénu, aminoskupinu alebo metylovú skupinu,

R¹ znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, skupinu FCH₂CH₂-, cyklopropylovú skupinu, fenylovú skupinu, prípadne raz až trikrát substituovanú atómom halogénu, alebo

R¹ a A môžu znamenať spoločne mostík štruktúry C-O-CH₂-CH(CH₃)-,

R² znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú atómom halogénu alebo aminoskupinou, alebo 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-metylovú skupinu,

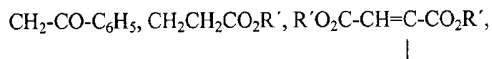
B znamená zvyšok vzorca



v ktorom

Y znamená kyslíkový atóm a

R⁴ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, oxoalkylovú skupinu s 2 až 5 uhlíkovými atómami, skupiny



-CH=CH-CO₂R' alebo CH₂CH₂-CH, alebo 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-metylovú skupinu,

pričom R' znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, a ich farmaceuticky použiteľné hydráty a adičné soli s kyselinami, ako i soli zodpovedajúcich kyselín s alkalickými kovmi, kovmi alkalických zemín, striebrom a guanidínom.

2. Enantioméne čisté deriváty kyseliny chinolónkarboxylovej a naftyridónkarboxylovej podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I),

v ktorom

A znamená skupinu CH, CF, CCl, C-OCH₃ alebo N,

X¹ znamená vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru alebo brómu, aminoskupinu alebo metylovú skupinu,

R¹ znamená etylovú skupinu, 2,4-difluórphenylovú skupinu, alebo

R¹ a A môžu znamenať spoločne mostík štruktúry C-O-CH₂-CH(CH₃)-,

R² znamená vodíkový atóm metylovú skupinu, etylovú skupinu, alebo 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-metylovú skupinu a

R⁴ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, skupiny CH₂-CO-CH₃, CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂-CO-CH₃, CH₂CH₂CO₂R', R'O₂C-CH=C-CO₂R',

-CH=CH-CO₂R' alebo CH₂CH₂-CN alebo 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-metylovú skupinu,

pričom

R' znamená alkylovú skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atómami,

a ich farmaceuticky použiteľné hydráty a adičné soli s kyselinami, ako i soli zodpovedajúcich kyselín s alkalickými kovmi, kovmi alkalických zemín, striebrom a guanidínom.

3. Spôsob výroby enantioméne čistých derivátov chinolónkarboxylových a naftyridónkarboxylových kyselín podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I)

v ktorom

A znamená skupinu CH, CF, CCl, C-OCH₃, C-CH₃ alebo N,

X¹ znamená vodíkový atóm, atóm halogénu, aminoskupinu alebo metylovú skupinu,

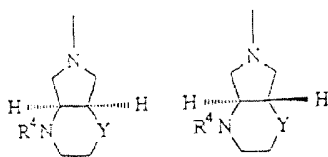
R¹ znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, skupinu FCH₂CH₂-, cyklopropylovú skupinu, fenylovú skupinu, prípadne raz až trikrát substituovanú atómom halogénu, alebo

R¹ a A môžu znamenať spoločne mostík štruktúry C-O-CH₂-CH(CH₃)-,

R² znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú atómom halogénu alebo aminoskupinou, alebo

5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-metylovú skupinu,

B znamená zvyšok vzorca



v ktorom

Y znamená kyslíkový atóm a

R⁴ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, oxoalkylovú skupinu s 2 až 5 uhlíkovými atómami alebo skupiny

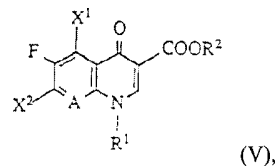
CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂CO₂R', R'O₂C-CH=C-CO₂R',

-CH=CH-CO₂R' alebo CH₂CH₂-CN, alebo 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-metylovú skupinu,

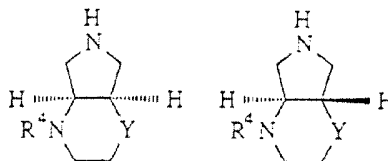
pričom

R' znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca (V)



v ktorom majú A, R¹, R² a X¹ uvedený význam a X² znamená atóm halogénu, obzvlášť fluóru alebo chlóru, s enantioméne čistými zlúčeninami všeobecného vzorca (VI)



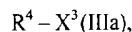
v ktorom

Y znamená kyslíkový atóm a

R⁴ znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

prípadne za prítomnosti látok viažucich kyseliny,

a reakčný produkt sa prípadne nechá reagovať ďalej so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIa)



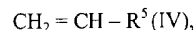
v ktorom má X³ uvedený význam a

R⁴ znamená oxoalkylovú skupinu s 2 až 5 uhlíkovými atómami alebo skupiny CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂CO₂R' a CH₂CH₂-CN,

pričom

R' znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

alebo s Michaelovým akceptorom, ako je dialkylester kyseliny acetyléndikarboxylovej, alkylesterom kyseliny propiolovej alebo so zlúčeninou všeobecného vzorca (IV)



v ktorom

R⁵ znamená skupinu COCH₃, CO₂R' alebo CN.

4. Deriváty kyseliny chinolónkarboxylovej a naftyridónkarboxylovej všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na použitie pri liečení ochorení.

5. Deriváty kyseliny chinolónkarboxylovej a naftyridónkarboxylovej všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na použitie pri liečení infekčných ochorení.

6. Liečivá, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ako účinnú látku obsahujú deriváty kyseliny chinolónkarboxylovej a naftyridónkarboxylovej všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1.

7. Liečivá s antibakteriálnym účinkom, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ako účinnú látku obsahujú deriváty kyseliny chinolónkarboxylovej a naftyridónkarboxylovej všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1.

8. Použitie derivátov kyseliny chinolónkarboxylovej a naftyridónkarboxylovej všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 pri výrobe liečiv na potieranie infekčných ochorení.

Koniec dokumentu
