



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **95-01656**

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: **22.09.1995**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: **04.10.1994 DE P 4435479.7;**

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.12.1999 BOPI nr. **12/1999**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 88915; EP 0520240

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN, DE;**

(73) Titular: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN, DE;**

(72) Inventatori: **PETERSEN UWE, LEVERKUSEN, DE; SCHENKE THOMAS, BERGHISCH, DE; BREMM
KLAUS DIETER, RECKLINGHAUSEN, DE; ENDERMANN RAINER, WUPPERTAL, DE;**

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER
TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI**

(54) **DERIVAȚI DE ACID CHINOLON- ȘI NAFTIRIDONCARBOXILIC ȘI
PROCEDEU PENTRU PREPARAREA ACESTORA**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la derivați noi
de acid chinolon- și naftiridoncarboxilic, care
sunt substituiți în poziția 7 printr-un radical de

amino biciclică dinesaturată, la sărurile lor și
la un procedeu pentru prepararea lor.

Revendicări: 5

RO 115261 B1



RO 115261 B1

Prezenta invenție se referă la derivați de acid chinolon- și naftiridoncarboxilic care sunt substituiți în poziția 7 cu un radical de amină biciclică dinesaturată și la un procedeu pentru prepararea acestora, compuși care prezintă activitate antibacteriană, mai ales împotriva bacteriilor *gram*-pozitive și se utilizează în medicamente.

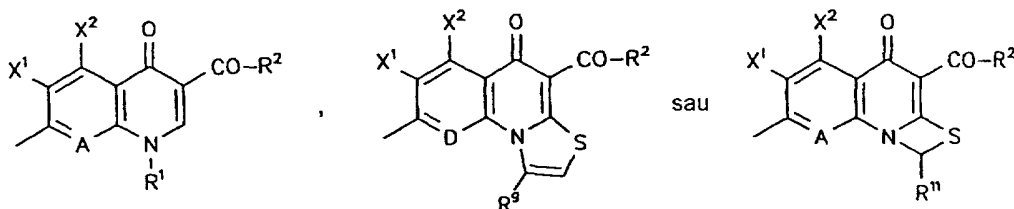
Sunt cunoscuți acizi chinoloncarboxilici care sunt substituiți în poziția 7 cu un radical de amină biciclică mononesaturată (**EP 052024**, **DE 4230804** și **4329600** și **JP 4253973**). Acești compuși se remarcă printr-o activitate antibacteriană ridicată; totuși, au dezavantajul că posedă un potențial genotoxic ridicat, care face ca utilizarea lor ca medicamente să fie imposibilă.

Este cunoscut, printre altele, și un procedeu pentru prepararea unor derivați ai acizilor 1-etil-1,4-dihidro-4-oxochinolin-3-carboxilic și naftiridin-3-carboxilic prin reacția aminelor corespunzătoare cu 2,5-dimetoxitetrahydrofuran, în mediu de acid acetic (**RO 88915**).

Invenția înlătură dezavantajele arătate mai sus și constă în derivați de acid chinolon- și naftiridoncarboxilic cu formula (I):



în care Q reprezintă un radical cu formula:



în care R^1 reprezintă alchil având 1 până la 4 atomi de carbon, eventual mono- sau disubstituit cu halogen sau hidroxi, alchenil având 2 până la 4 atomi de carbon, cicloalchil având 3 până la 6 atomi de carbon, eventual substituit cu 1 sau 2 atomi de fluor, biciclo[1,1,1]pent-1-il, 1,1-dimetilpropargil, 3-oxetanil, metoxi, amino, metil-amino, dimetilamino sau fenil eventual mono- sau disubstituit cu halogen, amino sau hidroxi;

R^2 reprezintă hidroxi, alcoxi având 1 până la 3 atomi de carbon, eventual substituit cu hidroxi, metoxi, amino sau dimetilamino, benziloxi sau (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metoxi, acetoximetiloxi, pivaloiloximetiloxi, 5-indaniloxi, ftalidiniloxi, 3-acetoxi-2-oxo-butiloxi, nitrometil sau dialcoxicarbonilmetil având 1 până la 2 atomi de carbon, în fiecare radical de alchil;

R^9 reprezintă hidrogen sau alchil având 1 până la 3 atomi de carbon, eventual substituit cu metoxihidroxi sau halogen;

R^{11} reprezintă hidrogen, CH_3 sau CH_2F ,

X^1 reprezintă halogen sau nitro,

X^2 reprezintă hidrogen, halogen, amino, hidroxi, metoxi, mercapto, metil, halogenmetil sau vinil,

A reprezintă N sau C - R^7 în care:

R^7 reprezintă hidrogen, halogen, CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$, CH_3 , CN, $CH=CH_2$ sau $C \equiv CH$ sau în mod alternativ, împreună cu R^1 poate forma o punte cu structura $-^XO-CH_2-CH-CH_3$, $-^XS-CH_2-CH_2-$, $-^XS-CH_2-CH-CH_3$, $-^XCH_2-CH_2-CH-CH_3$, atomul marcat prin X fiind legat la atomul de carbon al lui A și în care R^8 reprezintă hidrogen, metil sau formil și

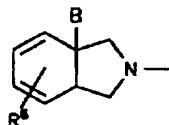
D reprezintă N sau C - R^{10} , în care

R^{10} reprezintă hidrogen, halogen, CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$ sau CH_3 sau în mod alternativ, împreună cu R^9 poate forma o punte cu structura $-^XO-CH_2-$, $-^XNH-CH_2-$, $-^XN(CH_3)-CH_2-$,

RO 115261 B1

- $^*N(C_2H_5)-CH_2-$, - $^*N(o-C_3H_5)-CH_2-$ sau $-S^*-CH_2-$, atomul marcat prin $*$ fiind legat la atomul de carbon al lui D și

T reprezintă un radical cu formula:



în care B reprezintă $(CH_2)_m-NR^3R^4$ sau $(CH_2)_m-OR^5$ în care m este 0 sau 1, R^3 reprezintă hidrogen, metil sau alcoxycarbonil având 1 până la 4 atomi de carbon în radicalul alchil,

R^4 reprezintă hidrogen sau metil și

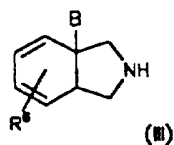
R^5 reprezintă hidrogen sau metil și

R^6 reprezintă hidrogen sau metil și hidrații lor farmaceutic utilizabili și sărurile de adiție cu acizi și de asemenea, sărurile de metale alcaline, alcalino-pământoase, de argint și guanidiniu ale acizilor carboxilici de bază.

Invenția constă, de asemenea, și într-un procedeu pentru prepararea compuşilor cu formula generală (I) prin aceea că, compușii cu formula generală (II):

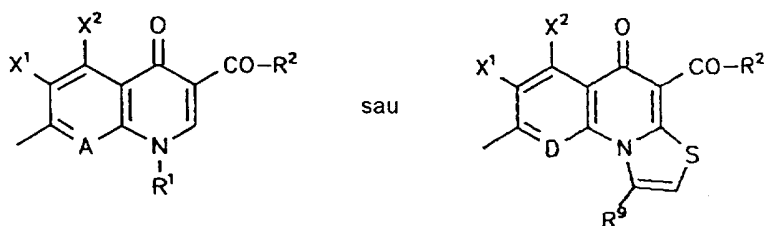


în care Q are semnificațiile definite mai sus și Y reprezintă halogen, de preferință fluor sau clor, reacționează cu compușii cu formula generală (III):



în care B și R^6 au semnificațiile definite mai sus, într-un diluant ales dintre dimetil-sulfoxid, N,N-dimetilformamida, N-metilpirolidona, hexametilfosforamida, sulfolan, acetonitril, apă, alcool ales dintre metanol, etanol, N-propanol sau izopropanol, glicol-monometileter sau piridină sau amestecuri ale acestora, în prezență de acceptori de acizi, de preferință hidroxizi sau carbonați de metale alcaline, amine organice și amidine, la temperaturi într-un interval de 20 până la 200°C, de preferință între 80 și 160°C și, dacă este adecvat, grupele de protecție existente sunt eliminate. Invenția prezintă avantajul obținerii unor compuși noi, cu o toleranță bună, o acțiune antibacteriană ridicată, mai ales împotriva bacteriilor *gram*-pozitive, și cu o micșorare a proprietăților genotoxice.

Compușii preferați cu formula (I) sunt aceia în care Q reprezintă un radical cu formula:



în care R^1 reprezintă alchil având 1 până la 4 atomi de carbon, eventual mono- sau disubstituit cu halogen, alchenil având 2 până la 3 atomi de carbon, cicloalchil având 3 sau 4 atomi de carbon, eventual substituit cu un atom de fluor, biciclo[1,1,1]pent-1-il, 1,1-dimetilpropargil, 3-oxetanil, metilamino sau fenil eventual mono- sau disubstituit

RO 115261 B1

cu fluor, amino sau hidroxil;

100 R^2 reprezintă hidroxil, alcoxi având 1 până la 2 atomi de carbon, benziloxi sau (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metoxi,

R^9 reprezintă hidrogen sau alchil având 1 până la 2 atomi de carbon, eventual mono- până la trisubstituit cu fluor;

X^1 reprezintă fluor sau clor,

105 X^2 reprezintă hidrogen, halogen, amino, metil, trifluormetil sau vinil,

A reprezintă N sau C - R^7 în care

R^7 reprezintă hidrogen, halogen, CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$, CH_3 , CN , $CH=CH_2$ sau $C \equiv CH$ sau în mod alternativ, împreună cu R^1 poate forma o punte cu structura $-^xO-CH_2-CH-CH_3$, $-^xS-CH_2-CH_2-$, $-^xCH_2-CH_2-CH-CH_3$, atomul marcat prin x fiind legat la atomul de carbon

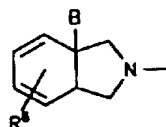
110 al lui A și în care R^8 reprezintă hidrogen sau metil și

D reprezintă N sau C - R^{10} , în care

R^{10} reprezintă hidrogen, fluor, clor, CF_3 , OCH_3 sau CH_3 sau în mod alternativ, împreună cu R^9 poate forma o punte cu structura $-^xO-CH_2-$, $-^xN(CH_3)-CH_2-$, $-^xN(C_2H_5)-CH_2-$, $-^xN(o-C_3H_5)-CH_2-$ sau $-S^x-CH_2-$, atomul marcat prin x fiind legat la atomul de

115 carbon al lui D și

T reprezintă un radical cu formula:



120

în care B reprezintă $-NR^3 R^4$ sau OH, în care

R^3 reprezintă hidrogen sau metil,

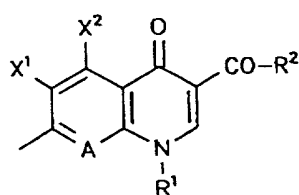
R^4 reprezintă hidrogen sau metil și

125 și R^6 reprezintă hidrogen și hidrații lor farmaceutic utilizabili și sărurile de adiție cu acizi și de asemenea, sărurile de metale alcaline, alcalino-pământoase, de argint și guanidiniu ale acizilor carboxilici de bază.

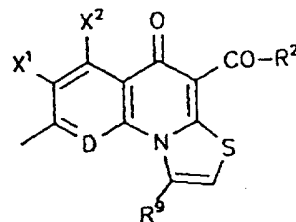
Se preferă, mai ales, compușii cu formula (I) în care:

Q reprezintă un radical cu formula:

130



sau



135

în care R^1 reprezintă alchil având 1 până la 4 atomi de carbon, eventual mono- sau disubstituit cu fluor, vinil, ciclopropil, eventual substituit cu un atom de fluor sau fenil eventual mono- sau disubstituit cu fluor;

140 R^2 reprezintă hidroxil, alcoxi având 1 până la 2 atomi de carbon sau (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metoxi,

R^9 reprezintă hidrogen sau metil care este eventual mono- până la trisubstituit cu fluor;

X^1 reprezintă fluor,

145 X^2 reprezintă hidrogen, fluor, amino, metil sau vinil,

A reprezintă N sau C - R^7 în care

R^7 reprezintă hidrogen, fluor, clor, brom, CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$, CH_3 , CN , $CH=CH_2$ sau

RO 115261 B1

C $\equiv$ CH sau în mod alternativ, împreună cu R¹ poate forma o punte cu structura -^xO-CH₂-CH-CH₃, atomul marcat prin ^x fiind legat la atomul de carbon al lui A și în care R⁸ reprezintă hidrogen sau metil și

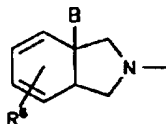
150

D reprezintă N sau C - R¹⁰, în care

R¹⁰ reprezintă hidrogen, fluor, clor, CF₃ sau OCH₃ sau în mod alternativ, împreună cu R⁹ poate forma o punte cu structura -^xO-CH₂-, -^xN(CH₃)-CH₂-, -^xN(C₂H₅)-CH₂- sau -^xS-CH₂-, atomul marcat prin ^x fiind legat la atomul de carbon al lui D și

T reprezintă un radical cu formula:

155



în care B reprezintă NH₂ și

160

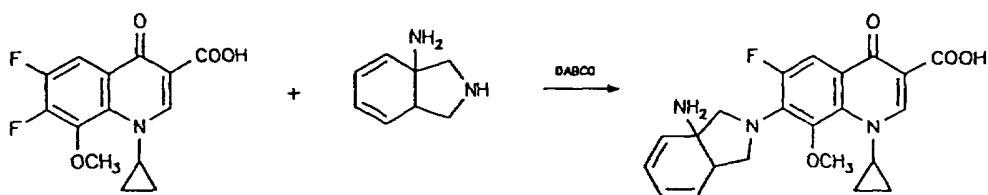
R⁶ reprezintă hidrogen și hidrații lor farmaceutic utilizabili și sărurile de adiție cu acizi și de asemenea, sărurile de metale alcaline, alcalino-pământoase, de argint și guanidiniu ale acizilor carboxilici de bază.

Așa cum s-a arătat mai sus, compușii cu formula generală (I) se obțin prin reacția compușilor cu formula (II) cu compușii cu formula (III), în prezența unor substanțe care elimină acidul și dacă este adecvat, grupele de protecție existente sunt eliminate.

165

Dacă se utilizează, de exemplu, ca substanțe inițiale acidul 6,7-difluor-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-chinolincarboxilic și 1,2,3,7a-tetrahidroizoidol-3a-ilamina, desfășurarea reacției poate fi prezentată prin ecuația următoare:

170



175

DABCO = 1,4-Diazobicyclo[2,2,2]octan

Compușii cu formula (II), utilizați drept compuși inițiali, sunt cunoscuți sau pot fi preparați prin metode cunoscute. Ei pot fi utilizați fie sub formă de compuși racemici sau ca fiind puri din punct de vedere enantiomer. În cazul unei lipse de reactivitate, compușii cu formula (II) pot fi utilizați și sub formă de chelați de bor. Se pot da următoarele exemple:

180

acidul 7-clor-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, acidul 1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, acidul 6-clor-1-ciclopropil-7,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, acidul 8-clor-1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, acidul 1-ciclopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, acidul 5-brom-1-ciclopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, acidul 5-brom-1-(2,4-difluorfenil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, acidul 1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, acidul 7-clor-6-fluor-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, acidul 7-clor-6-fluor-1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-(2-fluoretil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, acidul 7-clor-6-fluor-1,4-dihidro-1-metoxi-4-oxo-3-chinolincarboxilic, acidul 7-clor-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-1-metilamino-4-oxo-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-fenil-3-chinolincarboxilic, acidul 7-clor-1-ciclopropil-

185

190

195

RO 115261 B1

- 6-fluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-1,8-naftiridin-3-carboxilic, esterul etilic al acidului 7-clor-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-1,8-naftiridin-3-chinolincarboxilic, esterul etilic al acidului 1-ciclopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 9,10-difluor-2,3-dihidro-3-metil-7-*oxo*-7H-pirido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazin-6-carboxilic, acidul 8,9-difluor-6,7-dihidro-5-metil-1-*oxo*-1H,5H-benzo[*i,j*]-chinolizin-2-carboxilic, acidul 7-clor-6-fluor-1-fenil-1,4-dihidro-4-*oxo*-1,8-naftiridin-3-carboxilic, 7-clor-6-fluor-1-(4-fluorfenil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-1,8-naftiridin-3-carboxilatul de etil, acidul 6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-1-metilamino-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 1-amino-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-(4-fluorfenil)-1,4-dihidro-8-metil-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 7-clor-6-fluor-1-(4-fluorfenil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 7-clor-1-ciclopropil-6-fluor-1-(2,4-difluorfenil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7,8-trifluor-1-(4-fluorfenil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-5-metil-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 7-clor-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-5-metil-4-*oxo*-1,8-naftiridin-3-carboxilic, acidul 7-clor-1-(2,4-difluorfenil)-1,4-dihidro-5-metil-4-*oxo*-1,8-naftiridin-3-carboxilic, acidul 6,7-difluor-1,4-dihidro-1-(3-oxetanil)-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-1-(3-oxetanil)-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 1-(biciclo[1,1,1]pent-1-il)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 7-clor-1-(1,1-dimetilpropargil)-6-fluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-1,8-naftiridin-3-carboxilic, acidul 6,7,8-trifluor-1-(2,4-difluorfenil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-1-fenil-3-chinolincarboxilic, acidul 7-clor-1-etil-6-fluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-1,8-naftiridin-3-carboxilic, acidul 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-1-vinil-3-chinolincarboxilic, acidul 1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrafluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 5-amino-1-ciclopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 1-ciclopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-5-hidroxi-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-8-metoxi-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, 7-clor-1-(2,4-difluorfenil)-6-fluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-1,8-naftiridin-3-carboxilatul de etil, acidul 1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-8-vinil-3-chinolincarboxilic, acidul 1-ciclopropil-8-etinil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 9,10-difluor-3-metil-7-*oxo*-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-*d,e*][1,3,4]benzoxadiazin-6-carboxilic, acidul 8-amino-9,10-difluor-3-metil-7-*oxo*-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-*d,e*][1,3,4]benzoxadiazin-6-carboxilic, acidul 1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-8-vinil-3-chinolincarboxilic, acidul 1-ciclopropil-8-etinil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 9,10-difluor-3-metil-7-*oxo*-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-*d,e*][1,3,4]benzoxadiazin-6-carboxilic, acidul 8-amino-9,10-difluor-3-metil-7-*oxo*-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-*d,e*][1,3,4]benzoxadiazin-6-carboxilic, acidul 7,8-difluor-5-*oxo*-9,1-[[N-metilimino]metan]-5H-tiazol[3,2-*a*]-chinolin-4-carboxilic, acidul 7,8-difluor-5-*oxo*-9,1-[[N-etilimino]metan]-5H-tiazol[3,2-*a*]-chinolin-4-carboxilic, acidul 7,8-difluor-5-*oxo*-9,1-(epoximetan)-5H-tiazol[3,2-*a*]-chinolin-4-carboxilic, acidul 7,8-difluor-1-metil-5-*oxo*-5H-tiazol[3,2-*a*]-chinolin-4-carboxilic, acidul 8-brom-6,7-difluor-1-(*cis*-2-fluorciclopropil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 8-clor-6,7-difluor-1-(*cis*-2-fluorciclopropil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-(*cis*-2-fluorciclopropil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 5,6,7,8-tetrafluor-1-(*cis*-2-fluorciclopropil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-(*cis*-2-fluorciclopropil)-1,4-dihidro-8-metil-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 8-etinil-6,7-difluor-1-(*cis*-2-fluorciclopropil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-(*cis*-2-fluorciclopropil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-8-trifluormetil-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-(*cis*-2-fluorciclopropil)-8-difluormetoxi-

1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-(*cis*-2-fluorciclopropil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-(*cis*-2-fluorciclopropil)-1,4-dihidro-5-metil-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 5-amino-6,7,8-trifluor-1-(*cis*-2-fluorciclopropil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 8-brom-6,7-difluor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 8-clor-6,7-difluor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7,8-trifluor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 5,6,7,8-tetrafluor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 8-etinil-6,7-difluor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-4-*oxo*-8-trifluorometil-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-8-difluormetoxi-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-5-metil-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 5-amino-6,7,8-trifluor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, acidul 6,7-difluor-4-*oxo*-4H-[1,3]tiazeto[3,2-*a*]chinolin-3-carboxilic, acidul 6,7-difluor-1-metil-4-*oxo*-4H-[1,3]tiazeto[3,2-*a*]chinolin-3-carboxilic, acidul 6,7-difluor-1-fluormetil-4-*oxo*-4H-[1,3]tiazeto[3,2-*a*]chinolin-3-carboxilic, -B(O-CO-CH₃)₂ -chelate al acidului 1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-8-metil-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic.

Aminele biciclice cu formula (III) necesare ca substanțe inițiale sunt compuși noi. Acestea pot fi preparate prin metodele arătate în schema 1.

Pornind de la un 2,5-dihidropirolcarboxilat de alchil (1), aducții Diels-Adler (2) sau (3) pot fi sintetizate utilizând diene adecvate. În loc de diene, se pot utiliza sintoni de diene, adecvați, cum ar fi, de exemplu, *alfa*-pironă. Din (2) prin adădire de brom în solvenți inerti, urmată de dehidrobrominare cu baze puternice, cum ar fi, de exemplu, terbutoxidul de potasiu, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ena, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ena sau etildiizopropilamina, se poate sintetiza diena (4), care mai poate fi obținută și prin tratare cu acid din intermediarul (3). Diencarboxilatul de alchil (4) este hidrolizat la acid carboxilic care poate fi degradat la amina (6), de exemplu, prin degradarea lui Hoffmann sau Curtius prin uretan (5) ca intermediar. În plus, uretanul (5) poate fi alchilat în mod selectiv pe atomul de azot al uretanului pentru a da alchiluretanul (7) în care, după scoaterea selectivă a grupului de uretan, se poate introduce eventual o a doua grupă de alchil și poate fi transformat în (8). Prin reducerea esterului acidului diencarboxilic (4) cu hidruri complexe. Compusul hidroximetil (12) poate fi sintetizat prin intermediarul (9). În plus, aminele cu structura (11) pot fi preparate din (9) prin aminele cu structura (10) după activarea grupei hidroxi, de exemplu, prin conversie într-un O-tosilat sau un O-mezilat urmată de substituție nucleofilică cu amine sau azide, care trebuie apoi să fie reduse. În locul carboxilatului de alchil (1), se poate utiliza, de asemenea, pentru sinteză un 2,5-dihidropirol-3-carbonitril, din care se poate prepara un 3a-aminometil-1,2,3,7a-tetrahidro-izoindol, de exemplu, printr-o secvență similară de reacție (reacția Diels-Alder, reducere).

În schema 1 este prezentată sinteza 1,2,3,7a-tetrahidroizoindolilor 3-a substituți, în care:

R = alchil C₁₋₃, R' = benzil, CO-alchil C₁₋₃, CO₂-alchil C₁₋₃, R'' = Si(CH₃)₃, R''' = alchil C₁₋₄

295

300

305

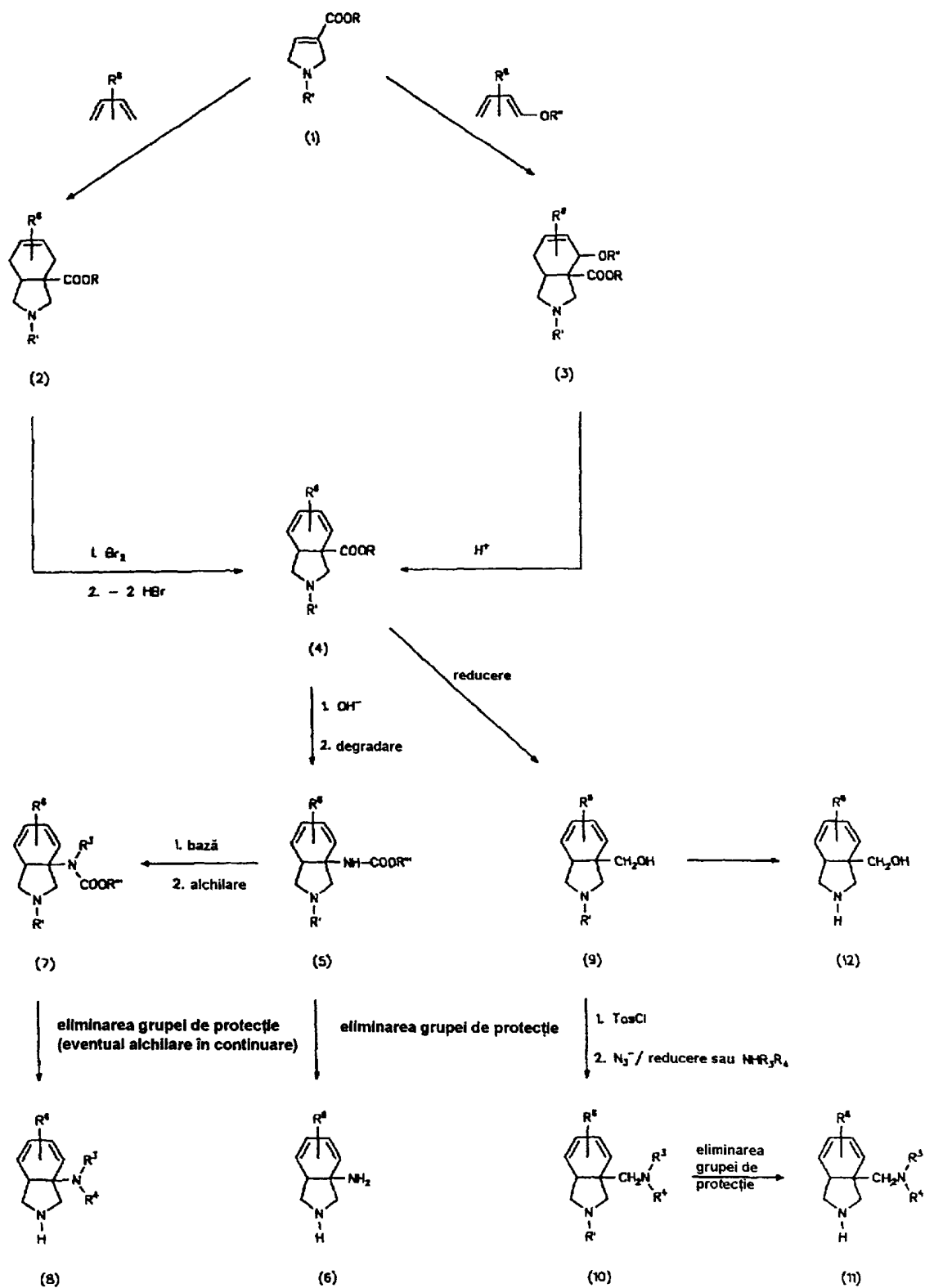
310

315

320

325

330



Intermediarii cu structurile (6), (8), (11) și (12) corespund formulei generale (III). 335

1-Amino-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dienele mai pot fi preparate prin reacția 8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-1-carboxamid-8-carboxilatului de metil cu ajutorul unei degradări Hoffmann, de exemplu, cu hipoclorit de sodiu, hipobromit de sodiu sau iodobenzen, pentru a da 1-amino-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-8-carboxilatul de metil, și apoi îndepărtarea grupei de protecție de carbamat, prin tratare cu acizi sau baze. 340

Exemple de amine biciclice dinesaturate cu formula (III) care pot să fie menționate, sunt:

1,2,3,7a-tetrahidro-izoindol-3-a-ilamina, 4-metil-1,2,3,7a-tetrahidro-izoindol-3-a-ilamina, 5-metil-1,2,3,7a-tetrahidro-izoindol-3-a-ilamina, 6-metil-1,2,3,7a-tetrahidro-izoindol-3-a-ilamina, 7-metil-1,2,3,7a-tetrahidro-izoindol-3-a-ilamina, 3a-metilamino-1,2,3,7a-tetrahidro-izoindol, 3a-*tert*-butoxicarbonilamino-tetrahidro-izoindol, 3a-aminometil-1,2,3,7a-tetrahidro-izoindol, 3a-metilaminometil-1,2,3,7a-tetrahidro-izoindol, 3a-dimetilaminometil-1,2,3,7a-tetrahidro-izoindol, 3a-hidroxi-1,2,3,7a-tetrahidro-izoindol, 3a-hidroxi-metil-1,2,3,7a-tetrahidro-izoindol. 345 350

Compușii inițiali puri din punct de vedere enantiomer cu formula (III) pot fi preparați prin următoarele procedee:

1. Aminele biciclice racemice (III) pot fi aduse în reacție cu acizi enantiomer puri, de exemplu, acizi carboxilici sau acizi sulfonici, cum ar fi acidul N-acetil-L-glutamic, N-benzoil-L-alanină, acid 3-brom-camfor-9-sulfonic, acid camfor-3-carboxilic, acid cis-camforic, acid camfor-10-sulfonic, acid O,O'-dibenzoiltartric, acid *D*- sau *L*-tartric, acid mandelic, acid alfa-metoxi-fenilacetic, acid 1-fenil-etansulfonic sau *alfa*-fenilsuccinic, pentru a da un amestec de săruri diastereomere, care pot fi apoi separate prin cristalizare fracționată, pentru a da sărurile pure din punct de vedere diastereomer (vezi Newman, *Optical resolution procedures for Chemical Compounds*, vol. 1). Aminele pure din punct de vedere enantiomer pot fi eliberate prin tratarea acestor săruri cu hidroxizi de metale alcaline sau de metale alcalino-pământoase. 355 360

2. Într-un mod similar ca mai sus, separarea racemaților intermediarilor de bază (vezi schema 1), care apar în cursul preparării aminelor biciclice racemice, poate fi realizată utilizând acizii puri din punct de vedere enantiomer, menționați mai sus. 365

3. Atât aminele racemice (III) cât și intermediarii arătați în schema 1 pot fi separați cromatografic, eventual după acilare, cu ajutorul unor materiale de suport chirale (vezi, de exemplu, G. Blaschke, *Angew. Chem.* 92, 14 (1980)).

4. Aminele racemice (III) pot fi, de asemenea, transformate prin legare chimică cu radicali de acili chirali în amestecuri diastereomere care pot fi separate prin distilare, cristalizare sau cromatografie în derivații de acil puri din punct de vedere diastereomer, din care aminele pure din punct de vedere enantiomer pot fi izolate prin hidroliză. Exemple de reactivi pentru legarea cu radicali chirali de acil sunt: clorura de *alfa*-metoxi-*alfa*-trifluormetil-fenilacetil, izocianat de metil, izocianat de *D*- sau *L*-*alfa*-feniletil, cloroformiat de mentil și clorura de camfor-10-sulfonil. 370 375

5. În cursul sintezei aminelor biciclice (III), în loc de grupe protective achirale, se mai pot introduce și grupe de protecție chirale. În acest fel, se pot obține amestecuri diastereomere care pot fi separate. De exemplu, la sinteza intermediarului (4) în schema 1, radicalul benzil poate fi înlocuit cu radicalul *alfa*-feniletil, cu configurația R sau S sau alcoolul component al esterului (4) printr-un alcool pur din punct de vedere enantiomeric, cum ar fi, de exemplu, mentol sau pantolactona. 380

Reacția dintre compuşii cu formulele (II) și (III), în care compuşii cu formula (III) pot fi utilizați, de asemenea, sub formă de săruri ale lor, cum ar fi, de

385 exemplu, clorhidrații, este efectuată, de preferință, într-un diluant cum ar fi dimetil-sulfoxidul, N,N-dimetilformamida, N-metilpirolidona, hexametilfosforamida, sulfolanul, acetonitrilul, apa, un alcool cum ar fi metanol, etanol, N-propanol sau izopropanol, glicol-monometil-eter sau piridina. Se pot utiliza și amestecuri din acești diluanți.

390 Acceptorii de acid utilizați pot fi toți acceptorii de acid obișnuiți anorganici și organici. Aceștia includ, de preferință, hidroxizii de metale alcaline, carbonații de metale alcaline, aminele organice și amidinele. Ca fiind deosebit de adecvate, se menționează: trietilamina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ena (DBU) sau amina (III) în exces.

395 Temperaturile de reacție pot fi variate în cadrul unui interval relativ larg. În general, reacția este efectuată între circa 20 și 200°C, de preferință, între 80 și 160°C.

Reacția poate fi realizată la presiune normală, dar și la presiune ridicată. În general, reacția este realizată la presiuni între circa 1 și 100 bari, de preferință între 1 și 10 bari.

400 La efectuarea procedurii, conform invenției, se utilizează 1 până la 15 moli, de preferință, 1 până la 5 moli, din compusul (III) față de 1 mol din compusul (II).

Grupele amino libere pot fi protejate în timpul reacției prin grupe de protecție adecvate, cum ar fi, de exemplu, cu radicalul tert-butiloxycarbonil sau cu o grupă de protecție azometină și aceste grupe de protecție sunt eliberate din nou după terminarea reacției.

405 Compușii cu formula (I), conform invenției, în care R^2 reprezintă CH_2NO_2 sau dialcoxycarbonilmetil pot fi obținute, de asemenea, prin aducerea în reacție a unui compus cu formula (I) în care R^2 reprezintă OH, cu un agent de activare, cum ar fi carbonil-diimidazol, într-un solvent cum ar fi tetrahidrofuran, diclormetan sau cloroform și apoi aducerea în reacție cu un compus OH-acidic cum ar fi nitrometan sau malonat de dialchil. Această reacție este realizată, de preferință, într-un solvent cum ar fi tetrahidrofuran, în prezența unei baze (hidrură de sodiu, carbonat de potasiu sau carbonat de sodiu).

415 Compușii cu formula (I), conform invenției, în care $X^2 = NH_2$ sunt preparați, de asemenea, prin reacția compușilor cu formula (I), conform invenției, în care $X^2 = F$, cu amoniac, în solvenți polari, cum ar fi dimetilsulfoxid, la temperaturi de la 50 la 120°C, la presiune normală sau prin încălzire într-o autoclavă. Compușii conform formulei (I) din invenția de față în care $A = COCH_3$ se prepară, de asemenea, prin reacția compușilor cu formula (I) în care $A = C-F$ cu metoxizi de metale alcaline, cum ar fi, de exemplu, metoxidul de sodiu, în solvenți, cum ar fi, de exemplu, dimetilformamida, glicol-dimetil-eter, dioxan, tetrahidrofuran, dimetilsulfoxid, hexametilfosforamida sau alcoli, la temperaturi de la 20°C la 150°C. Când se utilizează solvenți cu punct de fierbere scăzut, reacția poate fi realizată și sub presiune, într-o autoclavă. Reacția poate fi accelerată prin adădire de eteri coroană, cum ar fi, de exemplu, 15-coroană-5- sau 18-coroană-6.

425 Pentru a prepara esterii, conform invenției, acidul carboxilic de bază este adus în reacție, de preferință, cu alcool, în exces, în prezența acizilor puternici, cum ar fi acidul sulfuric, acidul clorhidric anhidru, acidul metansulfonic, acidul p-toluensulfonic sau schimbători de ioni acizi, la temperaturi de la circa 20 la 180°C, de preferință circa 60 la 120°C. Apa de reacție rezultată poate fi, de asemenea, eliminată prin distilare azeotropă cu cloroform, tetracclormetan sau toluen.

430 Esterii se mai pot prepara, în mod avantajos, prin încălzirea acidului de bază cu dimetilformamidă-dialchilacetal, într-un solvent, cum ar fi dimetilformamida.

RO 115261 B1

Esterii utilizați ca promedicamente, ca de exemplu, esterul (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metil) se obțin prin reacția unei sări de metal alcalin a acidului carboxilic de bază, care poate fi protejată pe atomul de N cu o grupă de protecție, cu 4-brommetil- sau 4-clormetil-5-metil-1,3-dioxol-2-onă, într-un solvent, cum ar fi dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirolidona, dimetilsulfoxid sau tetrametiluree, la temperaturi de la circa 0 la 100°C, de preferință, 0 la 50°C. 435

Sărurile de aditie cu acid ale compușilor conform invenției se prepară în mod obișnuit, de exemplu, prin dizolvarea acidului în exces de apă și dizolvarea compușilor în această soluție apoasă și precipitarea sării, utilizând un solvent miscibil cu apa cum ar fi metanol, etanol, acetona sau acetonitril. O cantitate echivalentă de betaină și acid în apă poate fi, de asemenea, liofilizată sau pot fi încălzite în apă sau într-un alcool cum ar fi glicol-monometil-eter și apoi se evaporă la sec, sau sarea precipitată poate fi separată prin filtrare cu aspirație. Sărurile utilizabile farmaceutic se înțeleg ca fiind, de exemplu, sărurile acidului clorhidric, sulfuric, acetic, glicolic, lactic, succinic, citric, tartric, 2-hidroxi-glutaric, acidului metansulfonic, acidului *p*-toluensulfonic, acidului galacturonic, acidului 5-oxotetra-hidrofuran-2-carboxilic, acidului embonic, acidului glutamic sau acidului aspartic. 440 445

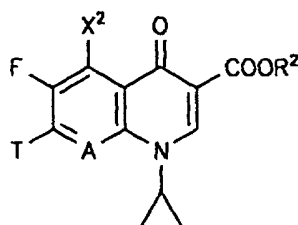
Sărurile de metale alcaline și alcalino-pământoase ale acizilor carboxilici, conform invenției, se obțin, de exemplu, prin dizolvarea betainei într-o soluție de hidroxid de metal alcalin sau alcalino-pământos în exces, filtrarea pentru separarea de betaina nedizolvată și evaporarea la sec. Sărurile farmaceutic adecvate sunt cele de sodiu, potasiu și calciu. Sărurile de argint corespunzătoare se obțin prin reacția unei sări de metal alcalin sau alcalino-pământos cu o sare de argint adecvată, cum ar fi azotatul de argint. 450 455

În afară de compușii activi menționați în exemple, compușii activi enumerați mai jos și compușii activi indicați în tabelele care urmează pot să fie preparați, în mod similar, acești compuși putând să fie prezenți fie ca racemați sau sub formă de compuși puri din punct de vedere enantiomer sau dacă este adecvat și ca amestecuri diastereomere sau sub formă de compuși puri din punct de vedere diastereomeric: acid 8-{3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-7-fluor-5-oxo-9,1-(epoximetan)-5H-tiazol-[3,2-a]chinolin-4-carboxilic, acid 7-fluor-8-{3a-metilamino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-5-oxo-9,1-(epoximetan)-5H-tiazol-[3,2-a]chinolin-4-carboxilic, acid 8-{3a-aminometil-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-7-fluor-5-oxo-9,1-(epoximetan)-5H-tiazol-[3,2-a]chinolin-4-carboxilic, acid 7-fluor-8-{3a-metilaminometil-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-5-oxo-9,1-(epoximetan)-5H-tiazol-[3,2-a]chinolin-4-carboxilic, acid 8-{3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-7-fluor-5-oxo-9,1-[(N-metilimino)metan]-5H-tiazol-[3,2-a]chinolin-4-carboxilic, acid 7-fluor-8-{3a-metilamino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-5-oxo-9,1-[(N-metilimino)metan]-5H-tiazol-[3,2-a]chinolin-4-carboxilic, acid 8-{3a-aminometil-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-7-fluor-5-oxo-9,1-[(N-metilimino)metan]-5H-tiazol-[3,2-a]chinolin-4-carboxilic, acid 7-fluor-8-{3a-aminometil-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-5-oxo-9,1-[(N-metilimino)metan]-5H-tiazol-[3,2-a]chinolin-4-carboxilic, acid 10-{3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-9-fluor-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-d,e]-[1,3,4]benzoxadiazin-6-carboxilic, acid 9-fluor-3-metil-10-{3a-metilamino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-d,e]-[1,3,4]benzoxadiazin-6-carboxilic, acid 10-{3a-aminometil-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-9-fluor-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-d,e]-[1,3,4]benzoxadiazin-6-carboxilic, acid 8-amino-10-{3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-9-fluor-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-d,e]-[1,3,4]benzoxadiazin-6-carboxilic, acid 10-{3a-dimetilaminometil-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-9-fluor-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H- 460 465 470 475 480

RO 115261 B1

pirido[1,2,3-d,e]-[1,3,4]benzoxadiazin-6-carboxilic, acid 9-fluor-3-metil-10-(3a-metil-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-d,e]-[1,3,4]benzoxadiazin-6-carboxilic, acid 10-(3a-aminometil-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il)-9-fluor-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-d,e]-[1,3,4]benzoxadiazin-6-carboxilic, acid 8-amino-10-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il)-9-fluor-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-d,e]-[1,4]benzoxazin-6-carboxilic, acid 10-(3a-amino-5-metil-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il)-9-fluor-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-d,e]-[1,4]benzoxazin-6-carboxilic, acid 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il)-6-fluor-4-oxo-4H-[1,3]tiazeto[3,2-a]chinolin-3-carboxilic, acid 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il)-6-fluor-1-metil-4-oxo-4H-[1,3]tiazeto[3,2-a]chinolin-3-carboxilic, acid 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il)-1-ciclopropil-6-fluor-3-nitroacetil-4-oxo-1,4-dihidrochinolină, 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il)-1-ciclopropil-6-fluor-8-metoxi-3-nitroacetil-4-oxo-1,4-dihidrochinolină, 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il)-1-ciclopropil-6,8-difluor-3-nitroacetil-4-oxo-1,4-dihidrochinolină, 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il)-1-ciclopropil-8-clor-6-fluor-3-nitroacetil-4-oxo-1,4-dihidrochinolină, 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il)-1-ciclopropil-3-(dietoxicarbonil)acetil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrochinolină, 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il)-1-ciclopropil-3-(dietoxicarbonil)acetil-6-fluor-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrochinolină, 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il)-1-ciclopropil-3-(dietoxicarbonil)acetil-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihidrochinolină, 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il)-8-clor-1-ciclopropil-3-(dietoxicarbonil)acetil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrochinolină.

Tabelul 1



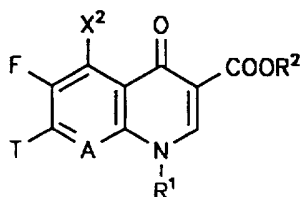
T*	A	X²	R²
T¹	C-H	H	H
T¹	C-F	H	H
T¹	C-Cl	H	H
T¹	C-CH₃	H	H
T¹	C-OCH₃	H	H
T¹	N	H	H
T¹	C-F	F	H
T¹	C-F	NH₂	H
T¹	C-F	H	C₂H₅

Tabelul 1 (continuare) 525

T*	A	X ²	R ²
T ^I	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^I	C-C≡CH	H	H
T ^I	C-CH=CH ₂	H	H
T ^I	C-OCHF ₂	H	H
T ^I	C-CF ₃	H	H
T ^{II}	C-CH ₃	F	H
T ^{II}	C-CF ₃	NH ₂	H
T ^{II}	C-OCH ₃	H	C ₂ H ₅

*) T^I = 3a-aminometil-1,2,3,7a-tetrahidroizindol-2-il
T^{II} = 3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizindol-2-il

Tabelul 2



T*	A	X ²	R ¹	R ²
T ^I	C-H	H	C(CH ₃) ₃	H
T ^{II}	N	H	C(CH ₃) ₃	H
T ^I	N	H	C(CH ₃) ₃	H
T ^{II}	N	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H
T ^{II}	C-F	H	C(CH ₃) ₃	H
T ^I	C-H	H	fluoro-tert-butil	H
T ^{II}	C-H	H	fluoro-tert-butil	C ₂ H ₅
T ^I	N	H	fluoro-tert-butil	H
T ^{II}	N	H	fluoro-tert-butil	H
T ^{II}	C-OCH ₃	H	fluoro-tert-butil	H
T ^I	C-H	H	2,4-difluorofenil	H
T ^{II}	C-H	H	2,4-difluorofenil	H
T ^I	C-F	H	2,4-difluorofenil	H

RO 115261 B1

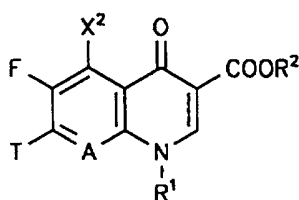
Tabelul 2 (continuare)

	T*	A	X ²	R ¹	R ²
565	T ^{II}	C-F	H	2,4-difluorofenil	H
	T ^I	N	H	2,4-difluorofenil	H
	T ^{II}	N	H	2,4-difluorofenil	H
	T ^{II}	N	H	2,4-difluorofenil	C ₂ H ₅

570 *) T^I = 3a-aminometil-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il
T^{II} = 3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il

Tabelul 3

575

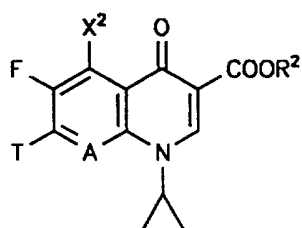


580

	T*	A	X ²	R ¹	R ²
	T ^I	C-H	H	biciclo[1,1,1]pent-1-il	H
	T ^{II}	C-H	H	biciclo[1,1,1]pent-1-il	H
	T ^I	N	H	biciclo[1,1,1]pent-1-il	H
585	T ^{II}	N	CH ₃	biciclo[1,1,1]pent-1-il	H
	T ^I	C-F	H	biciclo[1,1,1]pent-1-il	H
	T ^{II}	C-F	H	biciclo[1,1,1]pent-1-il	H
	T ^I	C-OCH ₃	H	biciclo[1,1,1]pent-1-il	H
	T ^{II}	C-OCH ₃	H	biciclo[1,1,1]pent-1-il	H
590	T ^I	C-H	H	3-oxetanil	H
	T ^{II}	C-H	H	3-oxetanil	H
	T ^I	N	H	3-oxetanil	H
	T ^{II}	N	H	3-oxetanil	H
	T ^I	C-F	H	3-oxetanil	H
595	T ^{II}	C-F	H	3-oxetanil	H
	T ^I	C-OCH ₃	H	3-oxetanil	H
	T ^{II}	C-OCH ₃	H	3-oxetanil	H
	T ^{II}	C-H	H	4-fluorofenil	C ₂ H ₅

600 *) T^I = 3a-aminometil-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il
T^{II} = 3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il

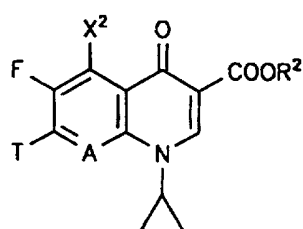
Tabelul 4



T*	A	X ²	R ²
T ^{III}	C-H	H	H
T ^{IV}	C-H	H	H
T ^{III}	C-F	H	H
T ^{IV}	C-F	H	H
T ^{III}	C-Cl	H	H
T ^{IV}	C-Cl	H	H
T ^{III}	C-OCH ₃	H	H
T ^{IV}	C-OCH ₃	H	H
T ^{III}	C-CHF ₂	H	H
T ^{IV}	C-CHF ₂	H	H
T ^{III}	C-CF ₃	H	H
T ^{IV}	C-CF ₃	H	H
T ^{III}	C-CH ₃	H	H
T ^{IV}	C-CH ₃	H	H
T ^{III}	C-CH=CH ₂	H	H
T ^{IV}	C-CH=CH ₂	H	H
T ^{III}	C-C≡CH	H	H
T ^{IV}	C-C≡CH	H	H

*) T^{III} = 3a-metilamino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il
T^{IV} = 3a-dimetilamino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il

Tabelul 5



RO 115261 B1

Tabelul 5

645

650

655

660

T*	A	X ²	R ²
T ^{III}	C-F	NH ₂	H
T ^{IV}	C-F	NH ₂	H
T ^{III}	C-F	F	H
T ^{IV}	C-F	F	H
T ^{III}	N	H	H
T ^{IV}	N	H	H
T ^{III}	C-OCH ₃	H	C ₂ H ₅
T ^{IV}	C-OCH ₃	H	C ₂ H ₅
T ^{III}	C-OCH ₃	H	(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metil
T ^{IV}	C-OCH ₃	H	(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metil
T ^I	C-OCH ₃	H	(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metil
T ^{II}	C-OCH ₃	H	(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metil
T ^{III}	N	CH ₃	H
T ^{IV}	N	CH ₃	H
T ^I	C-H	CH ₃	H
T ^{II}	C-H	CH ₃	H
T ^{III}	C-H	CH ₃	H
T ^{IV}	C-H	CH ₃	H

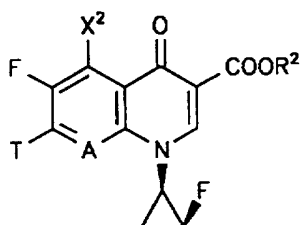
665

*) T^I = 3a-aminometil-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il
T^{II} = 3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il
T^{III} = 3a-metilamino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il
T^{IV} = 3a-dimetilamino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il

Tabelul 6

670

675



680

T*	A	X ²	R ²
T ^I	C-H	H	H
T ^I	C-F	H	H

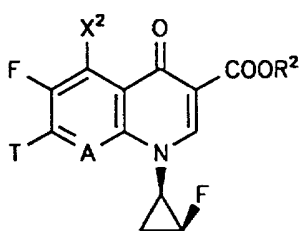
RO 115261 B1

Tabelul 6 (continuare)

T*	A	X ²	R ²
T ^I	C-Cl	H	H
T ^I	C-CH ₃	H	H
T ^I	C-OCH ₃	H	H
T ^I	N	H	H
T ^I	C-F	F	H
T ^I	C-F	NH ₂	H
T ^I	C-F	H	C ₂ H ₅
T ^I	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^{II}	C-H	H	H
T ^{II}	C-F	H	H
T ^{II}	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^{II}	C-CH ₃	H	H
T ^{II}	C-OCH ₃	H	H
T ^{II}	N	H	H
T ^{II}	C-F	F	H

*) T^I = 3a-aminometil-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il
T^{II} = 3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il

Tabelul 7



T*	A	X ²	R ²
T ^{III}	C-H	H	H
T ^{III}	C-F	H	H
T ^{III}	C-Cl	H	H
T ^{III}	C-CH ₃	H	H
T ^{III}	C-OCH ₃	H	H
T ^{III}	N	H	H

RO 115261 B1

Tabelul 7 (continuare)

720

T [*]	A	X ²	R ²
T ^{III}	C-F	H	H
T ^{III}	C-F	F	H
T ^{III}	C-F	NH ₂	H
T ^{III}	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^{IV}	C-H	H	C ₂ H ₅
T ^{IV}	C-F	H	H
T ^{IV}	C-Cl	H	H
T ^{IV}	C-CH ₃	H	H
T ^{IV}	C-OCH ₃	H	H
T ^{IV}	N	H	H
T ^{IV}	C-F	F	H

725

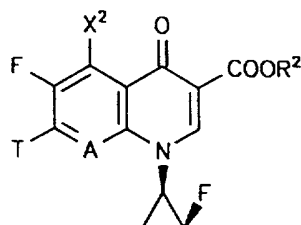
730

*) T^{III} = 3a-metilamino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il
T^{IV} = 3a-dimetilamino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il

735

Tabelul 8

740



745

T [*]	A	X ²	R ²
T ^V	C-H	H	H
T ^V	C-F	H	H
T ^V	C-Cl	H	H
T ^V	C-CH ₃	H	H
T ^V	C-OCH ₃	H	H
T ^V	N	H	H
T ^V	C-F	F	H
T ^V	C-F	NH ₂	H
T ^V	C-F	H	C ₂ H ₅

750

755

Tabelul 8 (continuare)

T*	A	X ²	R ²
T ^V	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^{VI}	C-H	H	H
T ^{VI}	C-F	H	H
T ^{VI}	C-Cl	H	H
T ^{VI}	C-CH ₃	H	H
T ^{VI}	C-OCH ₃	H	H
T ^{VI}	N	H	H
T ^{VI}	C-F	F	H

*} T^V = 3a-metilaminometil-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il
T^{VI} = 3a-etilaminometil-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il

Se dau în continuare mai multe exemple de preparare a intermediarilor și a compuşilor conform invenției.

A. 8-Benzil-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-en-1-carboxilat de etil
(2-benzil-1,2,3,4,7a-hexahidroizoindol-3a-carboxilat de etil)

Se dizolvă 231 g (1 mol) de 1-benzil-2,5-dihidropirol-3-carboxilat de etil și 10 g de 4-terț-butilcatechol în 1500 ml de toluen, se injectează azot la 20 bari și se insuflă apoi 1,3-butadienă în cantitate de 350 g în autoclavă. Amestecul este încălzit la 120°C timp de 3 zile și răcit, presiunea este destinsă și soluția se concentrează și se distilă.

Cantitatea obținută: 264,9 g (87,6% față de teoretic)

Punct de fierbere: 127...140°C / 0,1 mbar

Produsul are o puritate de 94% determinată prin cromatografie în gaz.

B. 8-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-en-1,8-dicarboxilat de 1-etil
(2-metil-1,2,3,4,7,7a-hexahidroizoindol-2,3a-dicarboxilat de 3a-etil)

Se dizolvă 16,4 g (57,5 mmoli) de 8-benzil-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-en-1-carboxilat de etil în 130 ml de cloroform absolut, se adaugă 7,5 g de Na₂CO₃ și apoi se adaugă, prin picurare, 12 g (0,12 moli) de cloroformiat de metil. Amestecul este încălzit sub reflux peste noapte, sărurile se filtrează cu aspirație, filtratul se concentrează și reziduul se distilează.

Cantitatea obținută: 14,4 g (90% față de teoretic)

Punct de fierbere: 122...126°C / 0,2 mbar

Produsul are o puritate de 91% determinată prin cromatografie în gaz.

C. 8-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-2,4-dien-1,8-dicarboxilat de 1-etil
(2-metil-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2,3a-dicarboxilat de 1-etil)

Se adaugă 30 g (0,187 moli) de brom prin picurare, în timpul răcirii, utilizând o baie de apă, la 46 g (0,17 moli) 8-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-en-1,8-dicarboxilat de 1-etil în 200 ml de cloroform absolut și amestecul este agitat la temperatura camerei, timp de 2 h. Acesta se concentrează, reziduul este preluat în 1 l de toluen absolut și se adaugă 61 g (0,4 moli) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă. Amestecul este încălzit sub reflux timp de 3 h, se decantează de cristalele depuse după răcire, iar soluția se spală cu apă, se usucă peste sulfat de magneziu, se concentrează și se

RO 115261 B1

distilează.

Cantitatea obținută: 223 g (50% față de teoretic)

Punct de fierbere: 125...135°C / 0,15 mbar

805 Produsul are o puritate de 95,5% determinată prin cromatografie în gaz.

D. 8-metil ester al acidului 8-azabicyclo[4,3,0]non-2,4-dien-1,8-dicarboxilic (2-metilester al acidului 1,2,3,7a-tetrahydroindo[2,3a-dicarboxilic)

810 1. Se încălzesc 22g (83,6 mmoli) de ester de 8-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-2,4-dien-1,8-dicarboxilat de 1-etil, de puritate 95,5%, sub reflux, peste noapte, cu 3,7 g (92,5 mmoli) de NaOH, în 60 ml de metanol. Soluția se concentrează, reziduul este preluat în 40 ml apă și soluția este extrasă o dată cu tert-butilmetileter. Soluția apoasă este acidulată cu 8 ml de acid clorhidric concentrat și este extrasă de câteva ori cu clorură de metilen. După uscare peste sulfat de magneziu, se concentrează. Cantitatea obținută : 20,9 g ca ulei

815 2. Se adaugă prin picurare 32 g (0,76 moli) de LiOH.H₂O în 300 ml apă, la temperatura camerei, la 170 g (0,61 moli), puritate 90% prin gaz - cromatografie) de 8-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-2,4-dien-1,8-dicarboxilat de 1-etil în 300 ml de tetrahydrofuran și amestecul este agitat peste noapte, la temperatura camerei. Tetrahydrofuranul se distilează, soluția apoasă se extrage o dată cu tert-butilmetileter, apoi este acidulată cu acid clorhidric concentrat și este extrasă de câteva ori cu CH₂Cl₂. Soluțiile organice se usucă peste sulfat de magneziu și se concentrează, iar produsul ce cristalizează este recristalizat din toluen.

Cantitatea obținută: 115 g (84,5% față de teoretic)

Punct de fierbere: 107...110°C

825 **E.** 1-Metoxycarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]non-2,4-dien-8-carboxilat de metil (3a-metoxycarbonilamino-1,2,3,7a-tetrahydroindo[2-carboxilat de metil)

830 Se încălzesc sub reflux, peste noapte, 20,9 g de ester 8-metil al acidului 8-azabicyclo[4,3,0]non-2,4-dien-1,8-dicarboxilic brut cu 9,6 g (92 mmoli) de trietilamină, 26 g (107 mmoli) de azidă de difenilfosforil și 5 g de metanol în 300 ml de toluen absolut. Soluția se spală cu apă, se usucă peste sulfat de magneziu și se concentrează. Produsul este prelucrat apoi sub formă brută.

Cantitatea obținută: 20 g

835 **F.** 1,2,3,7a-tetrahydroindo[3a-ilamină (1-amino-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dienă)

Se încălzesc 20 g de 1-metoxycarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]non-2,4-dien-8-carboxilat de metil brut cu 75 g (0,235 moli) de Ba(OH)₂.8H₂O în 250 ml de apă, peste noapte, sub reflux. Se filtrează prin aspirație BaCO₃, filtratul se concentrează și reziduurile de sare se fierb de 3 ori cu 1,4-dioxan. Soluțiile de dioxan se concentrează și reziduul este distilat.

840 Cantitatea obținută: 5 g (43,9 % față de teoretic, pe baza treptei D)

Punct de fierbere: 65°C/0,2 mbari

845 **G.** Esterul 8-metil al acidului (1S,6S)-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-1,8-dicarboxilic (ester 2-metil al acidului (3aS,7aS)-1,2,3,7a-tetrahydroindo[2,3a-dicarboxilic) Metodă de rezolvare 1: Se dizolvă 100 g (0,448 moli) de ester 8-metil al acidului 8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-1,8-dicarboxilic într-un amestec de 750 ml de eter diizopropilic și 750 ml de tetrahydrofuran și 27 g (0,223 moli) de R-(+)-1-feniletilamină se adaugă la acest amestec. Amestecul obținut este agitat peste noapte la temperatura camerei și cristalele sunt filtrate cu aspirație, spălate cu tetrahydrofuran rece și uscate în aer.

850 Cantitatea obținută: 57 g de sare,

RO 115261 B1

$[\alpha]_D = + 156^\circ$ ($c = 1,2$, metanol),

cristalele sunt recristalizate din 600 ml de izopropanol.

Cantitatea obținută: 41 g (53,4% față de teoretic)

$[\alpha]_D = + 197^\circ$ ($c = 1,1$, metanol).

Metoda de rezolvare 2: Se dizolvă 199 g (0,892 moli) de ester 8-metil al acidului 8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-1,8-dicarboxilic într-un amestec de 800 ml de eter diizopropilic și 600 ml de tetrahidrofuran și 54 g (0,446 moli) de S-(-)-1-feniletilamină se adaugă la această soluție. Amestecul obținut este agitat peste noapte la temperatura camerei. Cristalele sunt filtrate cu aspirație și sarea izolată este recristalizată sin 1 l de izopropanol. 855 860

Cantitatea obținută: 65,5 g (42,6 % față de teoretic)

$[\alpha]_D = - 205,4^\circ$ ($c = 0,97$, metanol).

Apele mume reunite se concentrează și reziduul se dizolvă în 1 l de eter metil-*tert*-butilic. Soluția se extrage cu un amestec de 30 g de acid sulfuric concentrat și 200 ml de apă cu gheață, iar stratul apos este reextras cu eter metil-*tert*-butilic. Soluțiile reunite de eter metil-*tert*-butilic sunt uscate peste sulfat de magneziu și concentrate. 865

Cantitatea obținută: 170,4 g

Esterul 8-metil al acidului (+)-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-1,8-dicarboxilic îmbogățit enantiomeric se dizolvă într-un amestec de 800 ml de eter diizopropilic și 600 ml de tetrahidrofuran și se adaugă 55 g de R-(+)-1-feniletilamină. Sarea este filtrată cu aspirație, spălată cu tetrahidrofuran/eter diizopropilic și uscată în aer. 870

Cantitatea obținută: 141 g (91,8 % față de teoretic)

$[\alpha]_D = + 161,1^\circ$ ($c = 0,928$, metanol).

Sarea este recristalizată de două ori din izopropanol/eter diizopropilic (4:1) 875

Cantitatea obținută: 112,5 g

$[\alpha]_D = + 215,7^\circ$ ($c = 1,1$, metanol).

Eliberarea de acid: 17 g (49,3 mmoli din aceste cristale se suspendă în 100 ml de apă cu gheață și amestecul este acidulat cu 3 ml de acid sulfuric concentrat. Apoi se extrage de 3 ori utilizând 100 ml de eter metil-*tert*-butilic de fiecare dată și fazele organice se usucă peste sulfat de magneziu și se concentrează. 880

Cantitatea de substanță brută obținută: 13,2 g

Punct topire: 79...81°C (din eter diizopropilic)

$[\alpha]_D = + 254^\circ$ ($c = 0,85$, CH_2Cl_2).

H. (1*S*,6*R*)-1-metoxycarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-8-carboxilat de metil (3*aS*,7*aR*)-3*a*-metoxycarbonilamino-1,2,3,7*a*-tetrahidroizoindol-2-carboxilat de metil) 885

În mod analog cu treapta E, 13 g de ester 8-metil al acidului (1*S*,6*S*)-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-1,8-dicarboxilic se aduc în reacție cu 5 g (50 mmoli) de trietilamină, 3,2 g de metanol și 13,7 g (55 mmoli) azidă de difenilfosforil în 160 ml de toluen absolut și se prelucrează în mod corespunzător. 890

Cantitatea de substanță brută obținută: 11,2 g

I. (3*aS*,7*aR*)-1,2,3,7*a*-tetrahidroizoindol-3*a*-il-amină[(1*S*,6*R*)-1-amino-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dienă]

În mod analog cu treapta F, 11 g de (1*S*,6*R*)-1-metoxycarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-8-carboxilat de metil brut se hidrolizează în 150 ml de apă, utilizând 42 g de $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ și se prelucrează în mod corespunzător. 895

Cantitatea obținută: 3 g (44,6% față de teoretic bazat pe treapta G)

Punct de fierbere: 70°C/ 0,1 mbari

RO 115261 B1

900 $[\alpha]_D = + 235,9^\circ$ ($c = 1,14$, metanol).

J. *Esterul 8-metil al acidului (1R,6R)-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-1,8-dicarboxilic (esterul 2-metilal acidului (3aR,7aR)-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2,3a-dicarboxilic)*

In mod analog cu treapta G (metoda 1), dizolvarea racematului este realizată utilizând S-(-)-feniletilamină și se obține esterul 8-metil al acidului (1R,6R)-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-1,8-dicarboxilic, $[\alpha]_D = - 233,6^\circ$ ($c = 0,6$, CH_2Cl_2).

K. *(1R,6S)-1-metoxycarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-8-carboxilat de metil ((3aR,7aS)-3a-metoxycarbonilamino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-carboxilat de metil)*

910 Produsul din treapta J este adus în reacție în mod analog cu treapta H și se obține (1R,6S)-1-metoxycarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-8-carboxilat de metil, care este apoi lăsat să reacționeze ca produs brut.

L. *(3aR,7aR)-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-3a-ilamină ((1R,6S)-1-amino-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dienă)*

915 Produsul obținut în treapta K este lăsat să reacționeze în mod analog cu condițiile de reacție din treapta F, $[\alpha]_D = - 224^\circ$ ($c = 0,8$, metanol).

M. *8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-1-carboxamid-8-carboxilat de metil (1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-3a-carboxamid-2-carboxilat de metil)*

Se introduc mai întâi 4,5 g (20 mmoli) de ester 8-metil al acidului 8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-1,8-dicarboxilic în 20 ml de CH_2Cl_2 absolut și se adaugă 2,2 g (22 mmoli) de trietilamină. Amestecul este răcit la -20°C , se adaugă prin picurare 2,6 g (25 mmoli) de cloroforiat de etil și se agită la -20°C , timp de 1 h. Apoi se adaugă prin picurare, la această temperatură 20 ml soluție de apoasă de amoniac, de concentrație 25% și amestecul este lăsat să ajungă la temperatura camerei și este agitat încă 1 h. Apoi se extrage de câteva ori cu CH_2Cl_2 și extractele sunt uscate peste sulfat de magneziu și se concentrează. Produsul cristalizează.

Cantitatea obținută: 4,4 g (99% față de teoretic)

Punct topire: $117...120^\circ\text{C}$ (din toluen).

N. *1-amino-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-8-carboxilat de metil (3-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-carboxilat de metil)*

930 Se încălzesc 4,3 g (19,4 mmoli) de 8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-1-carboxamid-8-carboxilat de metil cu 7,9 g (20,2 mmoli) de l-hidroxi-l-tosiloxiidobenzen în 100 ml de acetonitril, timp de 3 h, sub reflux. Soluția se concentrează, reziduul este preluat în 100 ml de CHCl_3 , soluția este spălată cu o soluție de KOH de concentrație 15%, este uscată peste sulfat de magneziu și se concentrează, iar reziduul se distilează în vid înaintat.

935 Cantitatea obținută: 1,5 g (40% față de teoretic)

Punct fierbere: $122...125^\circ\text{C} / 0,07$ mbari

O. *1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-3a-1l-amin(1-amino-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dienă)*

940 In mod analog cu treapta F, se hidrolizează 1,4 g (7,2 mmoli) de 1-amino-8-azabicyclo[4,3,0]nona-2,4-dien-8-carboxilat de metil utilizând 4 g de $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ în 20 ml apă și se prelucrează în mod corespunzător.

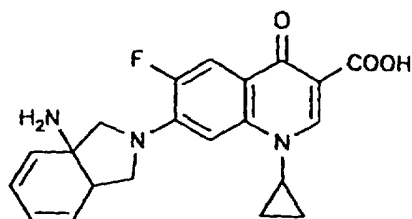
Cantitatea obținută: 0,6 g (61% față de teoretic)

945 Punct fierbere: $65^\circ\text{C} / 0,1$ mbari

Prepararea compuşilor conform invenției

RO 115261 B1

Exemplul 1.



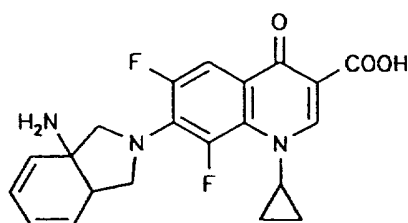
950

Se încălzesc sub reflux 265 mg (1 mmoli) de acid 1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, timp de 1 h, într-un amestec de 4 ml de acetonitril și 2 ml de dimetilformamidă cu 170 mg (1,5 mmoli) de 1,4-diazabicciclo[2,2,2]octan și 150 mg (1,1 mmoli) de 1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-3a-il-amină. Precipitatul care se depune se separă prin filtrare cu aspirație, se spală cu 30 ml de apă și se usucă. Cantitatea obținută: 288 mg (75,6% față de teoretic) de acid 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il)-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic. Punct topire: 272...274°C (cu descompunere).

955

960

Exemplul 2.

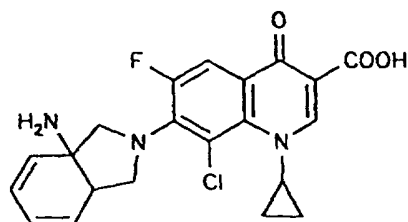


965

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 1, utilizând acid 1-ciclopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, se obține acidul 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il)-1-ciclopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, cu punctul de topire: 232... 233°C (cu descompunere), cu un randament de 85%.

970

Exemplul 3.



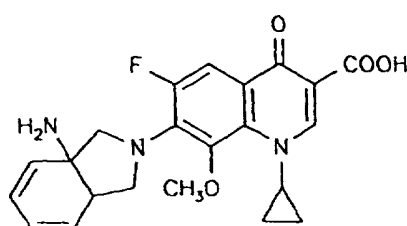
975

980

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 1, utilizând acid 8-clor-1-ciclopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic se obține acidul 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il)-8-clor-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, cu punct de topire: 179...182°C (cu descompunere, cu randament de 58%).

985

Exemplul 4.



990

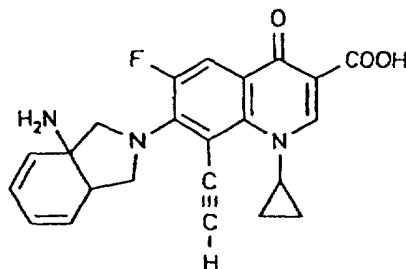
995

RO 115261 B1

Se încălzesc sub reflux 295 mg (1 mmol) de acid 1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-chinolincarboxilic, timp de 1 h cu 330 mg (2,4 mmoli) de 1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-3a-ilamină într-un amestec de 4 ml acetonitril și 2 ml de dimetil-formamidă. Amestecul se concentrează, reziduul se agită cu 40 ml de apă, iar precipitatul care se depune încet, se separă prin filtrare cu aspirație, se spală cu apă și se usucă la 60°C, în vid înaintat.

Cantitatea obținută: 175 mg (43% față de teoretic) de acid 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il)-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-chinolincarboxilic, punct topire: 195...196°C (cu descompunere).

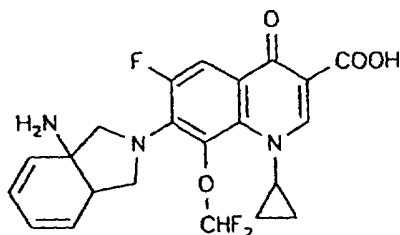
Exemplul 5.



Se încălzesc sub reflux 289 mg (1 mmol) de acid 1-ciclopropil-8-etinil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, timp de 1 h cu 170 mg (1,5 mmol) de 1,4-diazaciclo-[2,2,2]octan și 150 mg (1,1 mmol) de 1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-3a-ilamină într-un amestec de 4 ml de acetonitril și 2 ml de dimetilformamidă. Amestecul se concentrează, reziduul este agitat cu apă, la pH = 8 și acesta se corectează la 7, cu soluție diluată de acid clorhidric, iar precipitatul care se depune este separat prin filtrare cu aspirație, spălat cu apă și uscat.

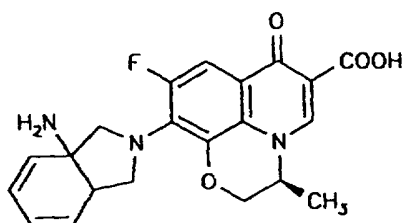
Cantitatea obținută: 382 mg (94% față de teoretic) de acid 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il)-1-ciclopropil-8-etinil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, punct topire: 176...177°C (cu descompunere)

Exemplul 6.



În condiții corespunzătoare celor din exemplul 5, utilizând acidul 1-ciclopropil-8-difluormetoxi-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, se obține acidul 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il)-1-ciclopropil-8-difluormetoxi-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, cu punct de topire: 215...217°C (cu descompunere), randamentul fiind de 66%.

Exemplul 7.

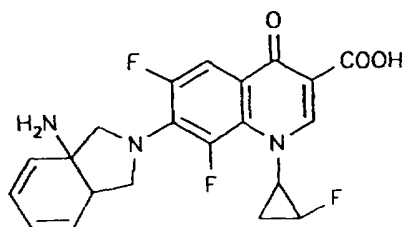


RO 115261 B1

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 1, utilizând acidul (S)-9,10-difluor-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-d,e][1,4]benzoxazin-6-carboxilic, se obține acidul 10-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoidol-2-il)-9-fluor-2,3-dihidro-3(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-d,e][1,4]benzoxazin-6-carboxilic, cu punct de topire: 242...243°C (cu descompunere), cu un randament de 45%. 1045

Exemplul 8.

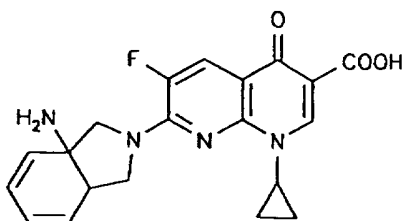
1050



1055

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 1, utilizând acidul 6,7,8-trifluor-1-(cis-2-fluorciclopropilamino)-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, racemic, se obține acidul 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoidol-2-il)-6-fluor-1-(cis-2-fluorciclopropilamin)-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, cu punct de topire: 210...211°C (cu descompunere), cu un randament de 66%. 1060

Exemplul 9.



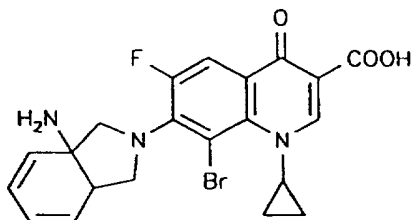
1065

1070

Se tratează 283 mg (1 mmoli) de acid 7-clor-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxilic cu 270 mg (2 mmoli) de 1,2,3,7a-tetrahidroizoidol-3a-ilamină în 6 ml de acetonitril, la 25°C și amestecul este agitat la 50°C, timp de 1 h. Supensia se răcește pe o baie cu gheață, iar precipitatul este separat prin filtrare cu aspirație, spălat cu acetonitril și agitat cu apă și uscat la 80°C / 0,1 mbari. Cantitatea obținută : 262 mg (67% față de teoretic) de acid 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoidol-2-il)-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxilic, punct topire: 239...240°C (cu descompunere). 1075

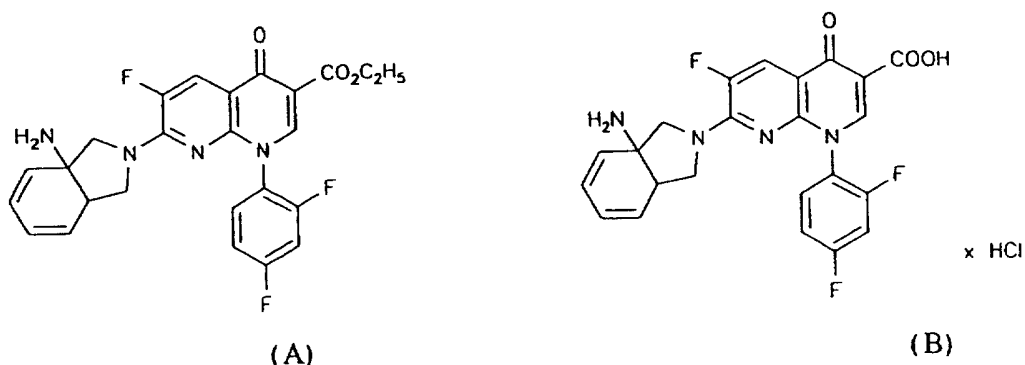
Exemplul 10.

1080



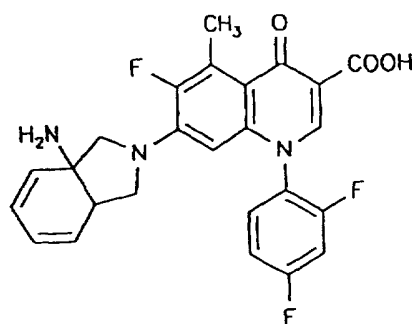
1085

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 1, utilizând acid 8-brom-1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, se obține un amestec de reacție din care a fost izolat acidul 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoidol-2-il)-8-brom-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, prin cromatografie pe gel de silice (eluent : diclormetan/metanol 17% amoniac = 30 : 8 : 1); punct topire: 200...201°C (cu descompunere). 1090

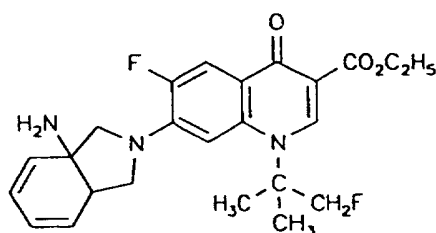
Exemplul 11.

A. Se tratează 358 mg (1 mmol) de 7-clor-1-(2,4-difluorfenil)-6-fluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-1,8-naftiridin-3-carboxilat de etil cu 202 mg (1,5 mmoli) de 1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-3a-ilamină în 6 ml de acetonitril și amestecul se agită la 30°C, timp de 3 h. Precipitatul este separat prin filtrare cu aspirație, este spălat cu acetonitril, uscat la 90°C / 0,1 mbari (randament brut : 255 mg) și purificat prin cromatografie peste 15 g de gel de silice (eluent : diclormetan/metanol/amoniac 17% = 30:8:1). Cantitatea obținută: 86 mg (18% față de teoretic) de 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-1,8-naftiridin-3-carboxilat de etil, punct topire: 202...207°C (cu descompunere).

B. Se încălesc sub reflux 80 g de produs preparat în treapta A, timp de 2 h, într-un amestec de 1 ml de acid acetic și 0,75 ml de acid clorhidric semiconcentrat. Amestecul se concentrează, reziduul se agită cu puțină apă și precipitatul se separă prin filtrare cu aspirație, se spală cu apă și se usucă la 100°C, sub vid înaintat. Cantitatea obținută, 37 mg (45% față de teoretic) de clorhidrat de acid 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidro-izoindol-2-il)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-1,8-naftiridin-3-carboxilic, Punct topire: 208...210°C (cu descompunere).

Exemplul 12.

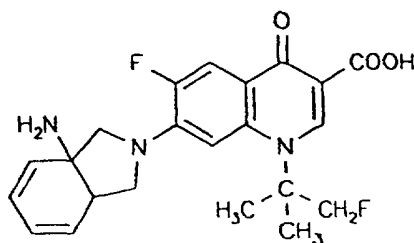
În condiții corespunzătoare celor din exemplul 4, utilizând acidul 1-(2,4-difluorfenil)-6,7-difluor-1,4-dihidro-5-metil-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, se obține acidul 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il)-1-(2,4-difluorfenil)-6-fluor-1,4-dihidro-5-metil-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, cu un randament de 89%; punct de topire: 157...159°C (cu descompunere).

Exemplul 13.

RO 115261 B1

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 1, utilizând acidul etil-6,7-difluor-1-(fluor-*tert*-butil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, se obține un amestec de reacție din care se izolează acidul etil-7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoidol-2-il)-6-fluor-1-(fluor-*tert*-butil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, prin cromatografie pe gel de silice (diclormetan/metanol = 95 : 5).
Punct de topire: 219...220°C (cu descompunere).

Exemplul 14.

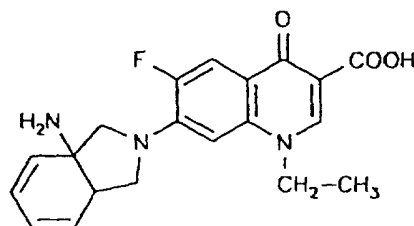


1150

1155

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 4, utilizând acidul 6,7-difluor-1-(fluor-*tert*-butil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, se obține acidul 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoidol-2-il)-6-fluor-1-(fluor-*tert*-butil)-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, cu punct de topire : 229 - 231°C (cu descompunere), cu un randament de 78%.

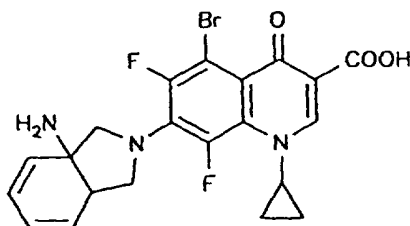
Exemplul 15.



1165

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 4, utilizând acidul 1-etil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, se obține acidul 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoidol-2-il)-1-etil-6-fluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, cu punct de topire: 229°C (cu descompunere), cu un randament de 63%.

Exemplul 16.



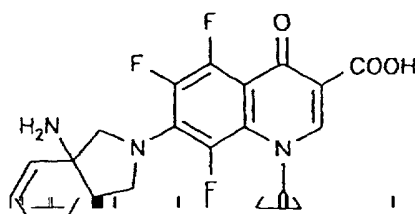
1175

1180

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 1, utilizând acidul 5-brom-1-ciclopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, se obține acidul 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoidol-2-il)-5-brom-1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-chinolincarboxilic, cu punct de topire: 278...280°C (cu descompunere), cu un randament de 71%.

1185

Exemplul 17.

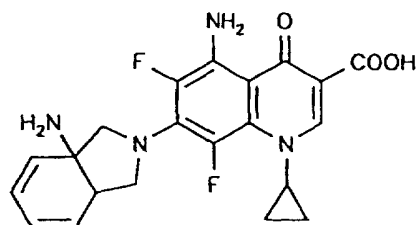


1190

RO 115261 B1

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 1, utilizând acidul 1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrafluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, se obține acidul 7-{3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-1-ciclopropil-5,6,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, cu punct de topire: 244...245°C (cu descompunere), cu un randament de 70%.

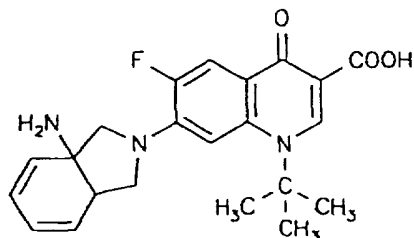
Exemplul 18.



Un curent de amoniac este trecut într-o soluție de 50 mg (0,12 mmoli) de acid 7-{3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-1-ciclopropil-5,6,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic în 5 ml de dimetilsulfoxid, la 110°C până la 120°C, timp de 14 h. Amestecul se evaporă și reziduul este agitat cu 8 ml de etanol. Precipitatul nedizolvat se separă prin filtrare cu aspirație, se spală cu etanol, se usucă la 60°C în vid înaintat (27 mg de produs brut) și se purifică prin cromatografie (gel de silice, eluent: diclormetan/metanol = 95 : 5).

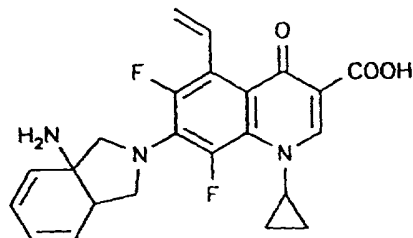
Cantitatea obținută: 18 mg de acid 5-amino-7-{3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-1-ciclopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic; punct topire: 194...195°C (cu descompunere).

Exemplul 19.



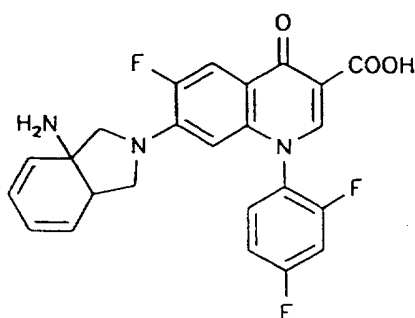
În condiții corespunzătoare celor din exemplul 5, utilizând acidul 1-terț-butil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, se obține acidul 7-{3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-1-terț-butil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, cu punctul de topire: 228...230°C (cu descompunere), cu un randament de 69%.

Exemplul 20.



În condiții corespunzătoare celor din exemplul 4, utilizând acidul 1-ciclopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-5-vinil-3-chinolincarboxilic, se obține acidul 7-{3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il}-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-5-vinil-3-chinolincarboxilic, cu un randament de 69%.

punctul de topire: 227...228°C (cu descompunere).

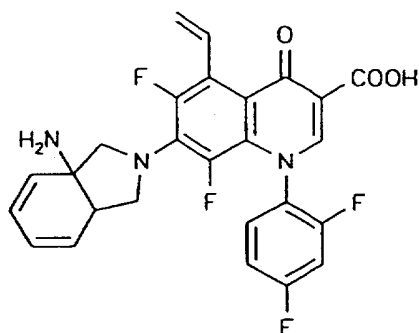
Exemplul 21.

1245

1250

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 5, utilizând acid 1-(2,4-difluorfenil)-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, se obține acidul 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il)-1-(2,4-difluorfenil)-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, cu punctul de topire: 253...254°C (cu descompunere), cu un randament de 77%.

1255

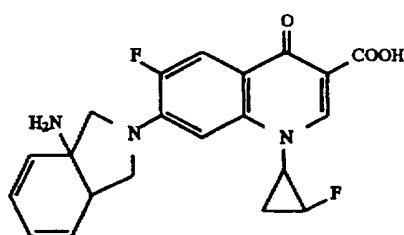
Exemplul 22.

1260

1265

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 5, utilizând acid 1-(2,4-difluorfenil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-5-vinil-3-chinolincarboxilic, se obține acidul 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il)-1-(2,4-difluorfenil)-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-5-vinil-3-chinolincarboxilic, cu punctul de topire: 215...216°C (cu descompunere), cu un randament de 96%.

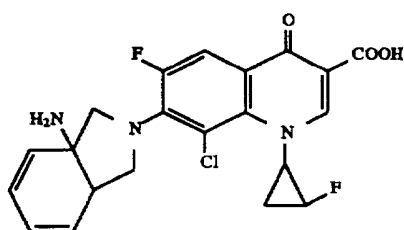
1270

Exemplul 23.

1275

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 1, utilizând acid 6,7-difluor-1-(*cis*-2-fluorciclopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, racemic, se obține acidul 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il)-6-fluor-1-(*cis*-2-fluorciclopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, cu punctul de topire: 238...239°C (cu descompunere), cu un randament de 55%.

1280

Exemplul 24.

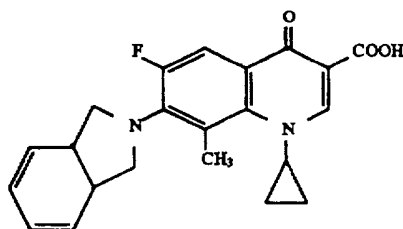
1285

RO 115261 B1

1290 În condiții corespunzătoare celor din exemplul 1, utilizând acid 8-clor-6,7-difluor-1-(cis-2-fluorciclopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, racemic, se obține acidul 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il)-8-clor-6-fluor-1-(cis-2-fluorciclopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, cu punctul de topire: 196...198°C (cu descompunere), (după purificare cromatografică cu diclormetan/metanol 95 : 5, pe gel de silice, cu un randament de 52%.

Exemplul 25.

1300



1305

1310

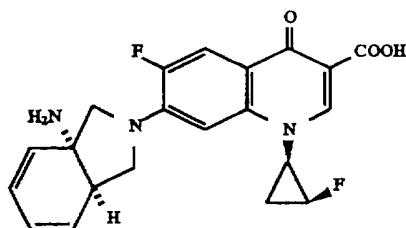
1315

Se încălzesc 410 mg (1 mmoli) de acid 1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-chinolincarboxilic în B(O-CO-CH₃)chelată, la 60...70°C, timp de 15 h cu 224 mg (2 mmoli) de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan și 272 mg (2 mmoli) de 1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-3a-ilamină, sub azot, în 8 ml de acetonitril. Amestecul este concentrat în vid și se adaugă la reziduu un amestec de 4 ml de acetonă și 0,5 ml de acid clorhidric concentrat, iar amestecul este tratat într-o baie cu ultrasunete, timp de 30 min. Acesta se concentrează, reziduu este preluat în apă, la pH 3, acidul 1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-chinolincarboxilic precipitat, în cantitate de 90 mg, se separă prin filtrare cu aspirație și apa mamă se corectează la un pH de 7,5, utilizând o soluție 55 de bicarbonat de sodiu. Amestecul este extras cu diclormetan, uscat cu sulfat de sodiu și este concentrat.

Cantitatea obținută: 61 mg (15% față de teoretic) de acid 7-(3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il)-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-chinolincarboxilic, cu punctul de topire: 201...203°C (cu descompunere).

Exemplul 26.

1320



1325

1330

1335

Se încălzesc 317 mg (1 mmol) de acid 8-clor-6,7-difluor-1-[(1R,2S)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, sub reflux, timp de 1 h, cu 187 mg (1,67 mmoli) de 1,4-diaza-biciclo[2,2,2]octan și 165 mg (1,2 mmoli) de [(3aS,7aR)-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-3a-ilamină, într-un amestec de 4 ml de acetonitril și 2 ml de dimetilformamidă. Soluția se lasă peste noapte într-un răcitor. Precipitatul care se depune se separă prin filtrare cu aspirație, se spală cu 30 ml apă și se usucă.

Cantitatea obținută: 290 mg (67% față de teoretic) de acid 7-[(3aS,7aR)-3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoindol-2-il]-8-clor-1-[(1R,2S)-2-fluorciclopropil]-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, punct topire: 206...207°C (cu descompunere).

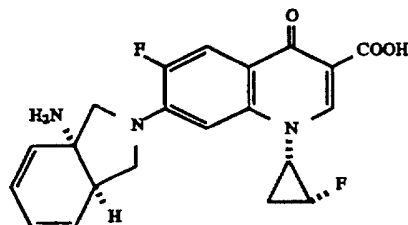
[α]_D : +2,5° (c = 0,5, CHCl₃) rezultate variabile ținând seama de soluția optică; structură confirmată prin analiză cu raze X.

RO 115261 B1

Se dizolvă 217 mg (0,5 mmoli) de acid 7-[(3a*S*,7a*R*)3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il]-8-clor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-6-fluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3- 1340
chinolincarboxilic într-un amestec de 5 ml de apă și 0,5 ml soluție de acid clorhidric 1N. Soluția se liofilizează. Se izolează clorhidratul de acid 7-[(3a*S*,7a*R*)3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il]-8-clor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-6-fluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-*chinolincarboxilic* în mod cantitativ.

În condiții similare se prepară mezilatul și tosilatul corespunzători. 1345

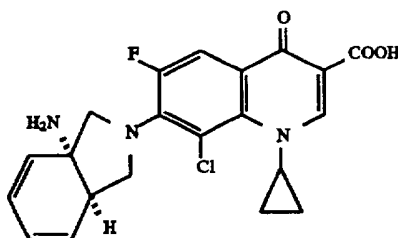
Exemplul 27.



1350

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 26, utilizând acid 8-clor-6,7-difluor-1-[(1*S*,2*R*)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-*chinolincarboxilic*, se obține 1355
acidul 7-[(3a*S*,7a*R*)3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il]-8-clor-6-fluor-1-[(1*S*,2*R*)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-*chinolincarboxilic* cu punct topire: 170...174°C (cu descompunere), cu un randament de 71%;
[α]_D: +215° (c = 0,5, CHCl₃).

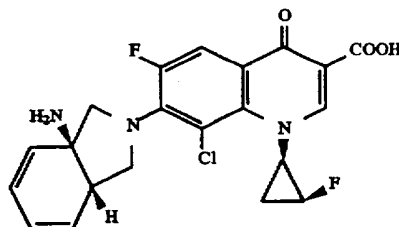
Exemplul 28.



1365

În condiții corespunzătoare celor din exemplul 26, utilizând acid 8-clor-1-ciclopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-*chinolincarboxilic*, se obține acidul 7-[(3a*S*,7a*R*)3a-amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-2-il]-8-clor-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-*oxo*-3- 1370
chinolincarboxilic cu punct topire: 169...170°C (cu descompunere), cu un randament de 86%;
[α]_D: +116° (c = 0,4, CHCl₃).

Exemplul 29.



1375

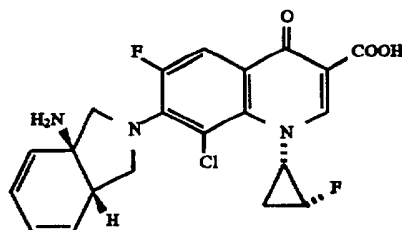
1380

Se încălzesc 317 mg (1 mmol) de acid 8-clor-6,7-difluor-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-4-*oxo*-3-*chinolincarboxilic*, sub reflux, timp de 1 h, cu 187 mg (1,67 mmoli) de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan și 165 mg (1,2 mmoli) de (3a*R*,7a*S*)-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-3a-ilamină, într-un amestec de 4 ml de aceto- 1385
nitril și 2 ml de dimetilformamidă. Soluția se lasă peste noapte într-un răcitor. Precipitatul ce se depune se filtrează sub vid, se spală cu 20 ml apă și se usucă.

RO 115261 B1

Cantitatea obținută: 235 mg (54% față de teoretic) de acid 7-[(3aR,7aS)3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoidol-2-il]-8-clor-1-[(1R,2S)-2-fluorciclopropil]-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, punct topire: 182...183°C (cu descompunere).
 $[\alpha]_D$: -245° (c = 0,5, CHCl₃)

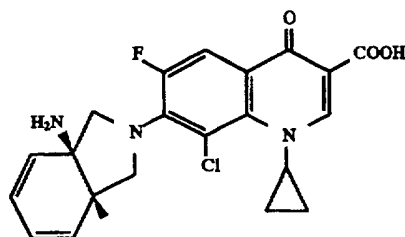
Exemplul 30.



În condiții corespunzătoare celor din exemplul 29, utilizând acid 8-clor-6,7-difluor-1-[(1R,2S)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, se obține acidul 7-[(3aR,7aS)3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoidol-2-il]-8-clor-6-fluor-1-[(1S,2R)-2-fluorciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic cu punct topire: 195...197°C (cu descompunere), cu un randament de 71%;

$[\alpha]_D$: -6,4° (c = 0,5, CHCl₃), rezultate variabile în funcție de soluția optică.

Exemplul 31.



În condiții corespunzătoare celor din exemplul 29, utilizând acid 8-clor-6,7-difluor-1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic, se obține acidul 7-[(3aR,7aS)3a-amino-1,2,3,7a-tetrahidroizoidol-2-il]-8-clor-6-fluor-1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic cu punct topire: 169...170°C (cu descompunere), cu un randament de 90%; $[\alpha]_D$: -119° (c = 0,4, CHCl₃).

Compușii conform invenției prezintă activitate antibiotică puternică și, în combinație cu o toxicitate redusă, prezintă un spectru antibacterian larg, împotriva bacteriilor *gram*-pozitive și *gram*-negative, mai ales, de asemenea, împotriva acelor care sunt rezistente față de diferite antibiotice, cum ar fi de exemplu, penicilinele, cefalosporinele, aminoglicozidele, sulfonamidele, tetraciclina, precum și chinolinele disponibile comercial. Compușii, conform invenției, se remarcă mai ales prin aceea că, în comparație cu compușii cunoscuți, au interacțiuni mai puține cu ADN mamifer.

Aceste proprietăți fac posibilă utilizarea lor ca niște compuși chemoterapeutici activi în medicina umană și în medicina veterinară. În plus, ei pot fi folosiți ca substanțe pentru prezervarea de materiale anorganice și organice, de exemplu, polimeri, lubrifianți, coloranți, fibre, piele, hârtie și lemn, de alimente și apă.

Compușii conform invenției sunt activi împotriva unui spectru foarte larg de microorganisme. Bacteriile *gram*-negative și *gram*-pozitive și organismele asemănătoare cu bacteriile pot fi controlate utilizând acești compuși și bolile provocate de acești patogeni pot fi prevenite, ameliorate și/sau vindecate.

Compușii conform invenției se remarcă printr-o activitate mărită asupra microorganismelor în stare latentă. În cazul bacteriilor în stare latentă, adică bacteriile care nu prezintă o dezvoltare detectabilă, compușii au o activitate bactericidă puternică.

Acest lucru nu se referă numai la cantitatea care trebuie utilizată, ci și la rata de distrugere. Astfel de rezultate pot fi observate cu bacteriile *gram*-pozitive și *gram*-negative, mai ales cu *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* și *Escherichia coli*. 1440

Compușii, conform invenției, sunt deosebit de activi împotriva micobacteriilor tipice și atipice și *Helicobacter pylori* și, de asemenea, împotriva microorganismelor asemănătoare cu bacteriile, cum ar fi, de exemplu, *mycoplasma* și *rickettsia*. De aceea ei sunt adecvați în medicina umană și veterinară pentru profilaxia și chemoterapia infecțiilor locale și sistemice care sunt provocate de acești patogeni. 1445

Compușii conform invenției mai sunt adecvați pentru controlul protozoarelor și viermilor intestinali.

Compușii conform invenției, pot fi utilizați în diferite preparate farmaceutice. Preparatele farmaceutice care sunt preferate și pot fi menționate sunt tablete, tablete acoperite, capsule, pilule, granule, supozitoare, soluții, suspensii și emulsii, paste, 1450 unguente, geluri, creme, loțiuni, pulberi și spray-uri.

Compușii conform invenției mai pot fi legați de derivați de *beta*-lactamă, cum ar fi, de exemplu, cefalosporine sau penemi, prin legături covalente, obținându-se așa numiții derivați cu acțiune dublă.

În tabelele 9 și 10 care urmează, sunt prezentate concentrațiile minime de 1455 inhibiție ca o măsură a activității antibacteriene și valorile ID_{50} ca o măsură a interacțiunii cu ADN mamifer a unei substanțe, atât pentru compușii, conform invenției, cât și pentru compuși de referință cunoscuți (**EP 520240**). Aceste date confirmă că, în combinație cu o activitate antibacteriană ridicată, compușii conform invenției au interacțiuni în mod semnificativ mai puține cu ADN mamifer. 1460

Concentrațiile minime de inhibiție (MIC) au fost determinate printr-o metodă de diluție în serie pe Iso-Sensitest AGAr (Oxoid). S-au preparat pentru fiecare substanță de testare, un număr de plăci de agar, care, cu o diluție dublă în fiecare caz, au conținut concentrații descrescătoare de compus activ. Plăcile de agar au fost inoculate folosind un inoculator în multe puncte (Denley). Pentru inoculare, s-au folosit culturi 1465 peste noapte, de patogeni, care au fost diluate în prealabil, astfel încât fiecare punct de inoculare să conțină circa 10^4 particule care formează colonii. Plăcile de agar inoculate au fost incubate la 37°C și creșterea microorganismelor a fost citită după circa 20 h. Valoarea MIC ($\mu\text{g/ml}$) indică concentrația minimă de compus activ, la care nu s-a putut detecta nici o creștere vizibilă. 1470

ID_{50} înseamnă concentrația unei substanțe la care sinteza ADN în celule din ovare de hârciog chinezesc /CHO-K1) este inhibată cu 50%. Această valoare este determinată la intervale definite de timp, în trepte de diluție descrescătoare, după incubarea unor substanțe adecvate. Pentru a realiza aceasta, sinteza ADN în celule CHO-K1 este determinată prin comparație cu controale prin metode fluorfotometrice. 1475

În tabelul care urmează sunt date valori MIC ($\mu\text{g/ml}$) și valori ID_{50} ale compușilor activi, conform invenției.

1480 Valori MIC ($\mu\text{g/ml}$) și valori ID_{50} ale compuşilor activi, conform invenției

Specia	Tipul	Exemplul				
		2	3	5	8	9
<i>E.coli</i>	Neumann	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$
<i>Staph.aureus</i>	133	0,06	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	0,03	0,06
1485 <i>Staph.aureus</i>	ICB25701	2	0,25	0,5	0,5	8
<i>Ps.aeruginosa</i>	Walter	1	0,5	0,5	0,5	1
<i>Bac.fragilis</i>	ES 25	1	0,125	2	0,5	4
ID_{50} ($\mu\text{g/ml}$)		32	32	>64	16	32

1490

Tabelul 10

Valori MIC ($\mu\text{g/ml}$) și valori ID_{50} ale compuşilor activi din stadiul tehnicii

Specia	Tipul	Exemple din EP 520240		
		35 Ref. 1	Ref.2	36 Ref.3
<i>E.coli</i>	Neumann	0,015	0,015	0,015
<i>Staph.aureus</i>	133	0,015	0,015	0,015
<i>Staph.aureus</i>	ICB 25701	0,06	0,015	0,015
<i>Ps.aeruginosa</i>	Walter	0,5	1	0,5
1500 <i>Bac.fragilis</i>	ES 25	0,5	0,25	0,125
ID_{50} ($\mu\text{g/ml}$)		0,015	0,1	0,1

Ref. 1: Acid 7-[4-amino-7-metil-1,3,3a,4,7,7a-hexahidroindol-2-il]-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic

1505 Ref. 2: Acid 7-[4-amino-7-metil-1,3,3a,4,7,7a-hexahidroindol-2-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-chinolincarboxilic

Ref.3: Acid 7-[4-amino-7-metil-1,3,3a,4,7,7a-hexahidroindol-2-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic

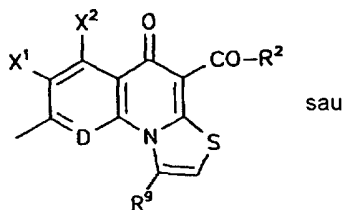
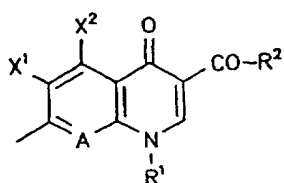
1510

Revendicări

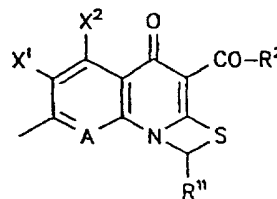
1. Derivați de acid chinolon- și naftiridoncarboxilic cu formula generală I:

T - Q (I)

caracterizați prin aceea că Q reprezintă un radical cu formula:



sau



1515

1520

în care R¹ reprezintă alchil având 1 până la 4 atomi de carbon, eventual mono- sau disubstituit cu halogen sau hidroxil, alchenil având 2 până la 4 atomi de carbon, cicloalchil având 3 până la 6 atomi de carbon, eventual substituit cu 1 sau 2 atomi de fluor, biciclo[1,1,1]pent-1-il, 1,1-dimetilpropargil, 3-oxetanil, metoxi, amino, metil- 1525 amino, dimetilamino sau fenil eventual mono- sau disubstituit cu halogen, amino sau hidroxil;

R² reprezintă hidroxil, alcoxi având 1 până la 3 atomi de carbon, eventual substituit cu hidroxil, metoxi, amino sau dimetilamino, benziloxi sau (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metiloxi, acetoximetiloxi, pivaloiloximetiloxi, 5-indaniloxi, ftalidiniloxi, 3-acetoxi-2-oxo- 1530 butiloxi, nitrometil sau dialcoxycarbonilmetil având 1 până la 2 atomi de carbon, în fiecare radical de alchil;

R⁹ reprezintă hidrogen sau alchil având 1 până la 3 atomi de carbon, eventual substituit cu metoxi, hidroxil sau halogen;

R¹¹ reprezintă hidrogen, CH₃ sau CH₂F, 1535

X¹ reprezintă halogen sau nitro,

X² reprezintă hidrogen, halogen, amino, hidroxil, metoxi, mercapto, metil, halogenmetil sau vinil,

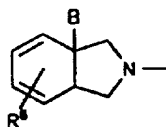
A reprezintă N sau C - R⁷ în care:

R⁷ reprezintă hidrogen, halogen, CF₃, OCH₃, OCHF₂, CH₃, CN, CH=CH₂ sau C≡CH sau 1540 în mod alternativ, împreună cu R¹ poate forma o punte cu structura -^xO-CH₂-CH-CH₃, -^xS-CH₂-CH₂ -, -^xS-CH₂-CH-CH₃, -^xCH₂-CH₂-CH-CH₃, atomul marcat prin ^x fiind legat la atomul de carbon al lui A și în care R⁸ reprezintă hidrogen, metil sau formil și

D reprezintă N sau C - R¹⁰, în care:

R¹⁰ reprezintă hidrogen, halogen, CF₃, OCH₃, OCHF₂ sau CH₃ sau în mod alternativ, 1545 împreună cu R⁹ poate forma o punte cu structura -^xO-CH₂ -, -^xNH-CH₂ -, -^xN(CH₃)-CH₂ -, -^xN(C₂H₅)-CH₂ -, -^xN(C₃H₇)-CH₂ - sau -S^x-CH₂ -, atomul marcat prin ^x fiind legat la atomul de carbon al lui D și

T reprezintă un radical cu formula:



1550

1555

în care B reprezintă (CH₂)_m-NR³ R⁴ sau (CH₂)_m-OR⁵ în care m este 0 sau 1,

R³ reprezintă hidrogen, metil sau alcoxycarbonil având 1 până la 4 atomi de carbon în radicalul alchil,

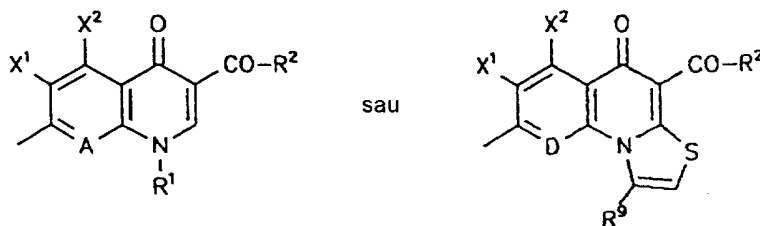
R⁴ reprezintă hidrogen sau metil și

R⁵ reprezintă hidrogen sau metil și 1560

R⁶ reprezintă hidrogen sau metil și hidrații lor farmaceutic utilizabili și sărurile de adiție cu acizi și de asemenea, sărurile de metale alcaline, alcalino-pământoase, de argint și guanidiniu ale acizilor carboxilici de bază.

RO 115261 B1

2. Derivați conform revendicării 1 **caracterizați prin aceea că** Q reprezintă un radical cu formula:



în care R¹ reprezintă alchil având 1 până la 4 atomi de carbon, eventual mono- sau disubstituit cu halogen, alchenil având 2 până la 3 atomi de carbon, cicloalchil având 3 sau 4 atomi de carbon, eventual substituit cu un atom de fluor, biciclo[1,1,1]pent-1-il, 1,1-dimetilpropargil, 3-oxetanil, metilamino sau fenil eventual mono- sau disubstituit cu fluor, amino sau hidroxi;

R² reprezintă hidroxi, alcoxi având 1 până la 2 atomi de carbon, benziloxi sau (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metoxi,

R⁹ reprezintă hidrogen sau alchil având 1 până la 2 atomi de carbon, eventual mono- până la trisubstituit cu fluor;

X¹ reprezintă fluor sau clor,

X² reprezintă hidrogen, halogen, amino, metil, trifluormetil sau vinil,

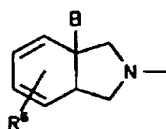
A reprezintă N sau C - R⁷ în care

R⁷ reprezintă hidrogen, halogen, CF₃, OCH₃, OCHF₂, CH₃, CN, CH=CH₂ sau C≡CH sau în mod alternativ, împreună cu R¹ poate forma o punte cu structura -^xO-CH₂-CH-CH₃, -^xS-CH₂-CH₂-, -^xCH₂-CH₂-CH-CH₃, atomul marcat prin ^x fiind legat la atomul de carbon al lui A și în care R⁸ reprezintă hidrogen sau metil și

D reprezintă N sau C - R¹⁰, în care

R¹⁰ reprezintă hidrogen, fluor, clor, CF₃, OCH₃ sau CH₃ sau în mod alternativ, împreună cu R⁹ poate forma o punte cu structura -^xO-CH₂-, -^xN(CH₃)-CH₂-, -^xN(C₂H₅)-CH₂-, -^xN(c-C₃H₅)-CH₂- sau -^xS-CH₂-, atomul marcat prin ^x fiind legat la atomul de carbon al lui D și

T reprezintă un radical cu formula:



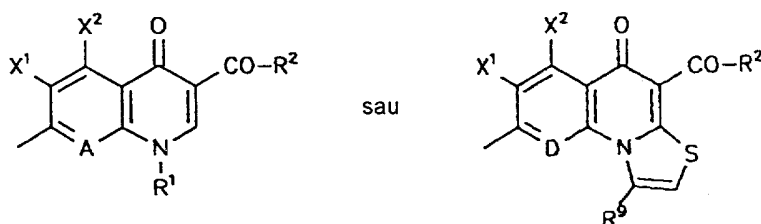
în care B reprezintă -NR³ R⁴ sau OH, în care

R³ reprezintă hidrogen sau metil,

R⁴ reprezintă hidrogen sau metil și

și R⁶ reprezintă hidrogen și hidrații lor farmaceutic utilizabili și sărurile de adiție cu acizi și de asemenea, sărurile de metale alcaline, alcalino-pământoase, de argint și guanidiniu ale acizilor carboxilici de bază.

3. Derivați conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** Q reprezintă un radical cu formula:



RO 115261 B1

în care R^1 reprezintă alchil având 1 până la 4 atomi de carbon, eventual mono- sau disubstituit cu fluor, vinil, ciclopropil, eventual substituit cu un atom de fluor sau fenil eventual mono- sau disubstituit cu fluor;

R^2 reprezintă hidroxi, alcoxi având 1 până la 2 atomi de carbon sau (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metoxi, 1615

R^9 reprezintă hidrogen sau metil care este eventual mono- până la trisubstituit cu fluor;

X^1 reprezintă fluor,

X^2 reprezintă hidrogen, fluor, amino, metil sau vinil, 1620

A reprezintă N sau C - R^7 în care

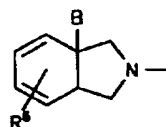
R^7 reprezintă hidrogen, fluor, clor, brom, CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$, CH_3 , CN, $CH=CH_2$ sau $C \equiv CH$ sau în mod alternativ, împreună cu R^1 poate forma o punte cu structura $-^*O-CH_2-CH-CH_3$, atomul marcat prin * fiind legat la atomul de carbon al lui A și în care

R^8 reprezintă hidrogen sau metil și 1625

D reprezintă N sau C - R^{10} , în care

R^{10} reprezintă hidrogen, fluor, clor, CF_3 sau OCH_3 sau în mod alternativ, împreună cu R^9 poate forma o punte cu structura $-^*O-CH_2-$, $-^*N(CH_3)-CH_2-$, $-^*N(C_2H_5)-CH_2-$ sau $-S^*-CH_2-$, atomul marcat prin * fiind legat la atomul de carbon al lui D și

T reprezintă un radical cu formula: 1630



1635

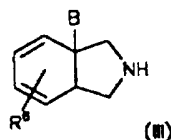
în care B reprezintă NH_2 și

R^6 reprezintă hidrogen și hidrații lor farmaceutic utilizabili și sărurile de aditie cu acizi și, de asemenea, sărurile de metale alcaline, alcalino-pământoase, de argint și guanidiniu, ale acizilor carboxilici de bază.

4. Procedeu pentru prepararea derivaților de acid chinolon- și 1640 naftiridoncarboxilic, cu formula generală (I), definiți în revendicările 1...3, **caracterizat prin aceea că**, compuşii cu formula generală (II):



în care Q are semnificațiile definite mai sus și Y reprezintă halogen, de preferință fluor sau clor, reacționează cu compuşii cu formula generală (III): 1645



(III)

1650

în care B și R^6 au semnificațiile definite mai sus, într-un diluant ales dintre dimetil-sulfoxid, N,N-dimetilformamida, N-metilpirolidona, hexametilfosforamida, sulfolan, acetonitril, apă, alcool ales dintre metanol, etanol, N-propanol sau izopropanol, glicol-monometileter sau piridină sau amestecuri ale acestora, în prezență de acceptori de acizi, de preferință hidroxizi sau carbonați de metale alcaline, amine organice și 1655 amidine, la temperaturi într-un interval de 20 până la 200°C, de preferință între 80 și 160°C, și dacă este adecvat, grupele de protecție existente sunt eliminate.

5. Procedeu conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** se supun reacției, compuşii racemici, diastereomer puri și enantiomer puri, din grupul constând din: 1,2,3,4,7,7a-hexahidroizoindol-2,3a-dicarboxilat de 3a.etil 2-metil, esterul etilic 1660

- 1665 al acidului 2-benzil-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-3a-carboxilic, 1,2,3,7a-tetrahydro-
izoindol-2,3a-dicarboxilatul de 3a-etil 2-metil, esterul 2-metil al acidului 1,2,3,7a-
tetrahydroizoindol-2,3a-dicarboxilic, 3a-metoxycarbonilamino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-
2-carboxilat de metil, 1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-3a-ilamină, 4-metil-1,2,3,7a-tetra-
hydroizoindol-3a-ilamină, 5-metil-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-3a-ilamină, 6-metil-1,2,3,7
a-tetrahydroizoindol-3a-ilamină, 7-metil-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol-3a-ilamină, 3a-metil-
amino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol, 3a-dimetilamino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol, 3a-terț-
butoxicarbonilamino-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol, 3a-aminometil-1,2,3,7a-tetrahydro-
izoindol, 3a-metilaminometil-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol, 3a-dimetilaminometil-1,2,3,7
1670 a-tetrahydroizoindol, 3a-hidroxi-1,2,3,7a-tetrahydroizoindol, 3a-hidroximetil-1,2,3,7a-
tetrahydroizoindol.

Președintele comisiei de examinare: **chim. Hăulică Mariela**

Examinator: **ing. Marin Elena**

