



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **244 135 A5**

4(51) **C 07 D 401/04**  
**C 07 D 215/56**  
**C 07 D 215/18**

**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

---

(21)	AP C 07 D / 289 075 5	(22)	14. 04. 86	(44)	25. 03. 87
(31)	723,019	(32)	15. 04. 85	(33)	US

---

(71) siehe (73)  
(72) Domagala, John M.; Schroeder, Mel C., US  
(73) Warner-Lambert Company, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, Michigan 48105, US

---

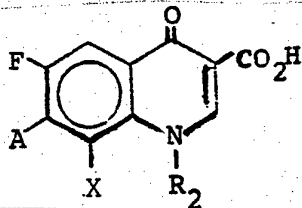
(54) **Verfahren zur Herstellung von Chinolin-3-carbonsäuren**

---

(57) In 7-Stellung durch eine Aminogruppe substituierte 1-Alkyl- oder 1-Cycloalkyl-6-fluor- oder -6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren können hergestellt werden durch Umsetzung des entsprechenden 7-Fluoralkylesters mit einem Iodtrialkylsilan und anschließende Umsetzung des erhaltenen Trialkylsilesters mit dem dem Substituenten in 7-Stellung entsprechenden Amin.

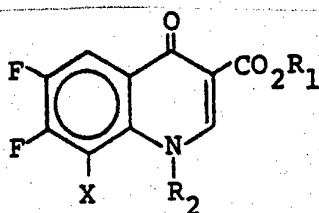
**Erfindungsanspruch:**

1. Verfahren zur Herstellung von in 7-Stellung durch eine Aminogruppe substituierten 1-Alkyl- der 1-Cycloalkyl-6-fluor- oder -6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren der allgemeinen Formel



und deren pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalzen oder Basensalzen, wobei A eine substituierte Aminogruppe ist, X ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet und R<sub>2</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, **gekennzeichnet dadurch**, daß man

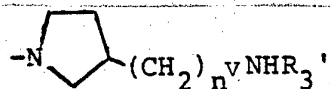
- a) 1,0 bis 3,0 Äquivalent eines Iodtrialkylsilans in einem inerten Lösungsmittel umsetzt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R<sub>2</sub> und X die oben angegebene Bedeutung haben und R<sub>1</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist; das Reaktionsgemisch auf 30 bis 100°C erwärmt, bis die Reaktion vollständig ist, unter Bildung eines Trialkylsilylesters dieser Verbindung;

- b) mindestens ein Äquivalent des entsprechendenamins zu dem Trialkylsilylester in einem aprotischen Lösungsmittel oder einem aprotischen Colösungsmittel zugibt und das Reaktionsgemisch auf 60 bis 120°C erwärmt, bis die Reaktion vollständig ist, und gegebenenfalls nach an sich bekannten Verfahren die erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmakologisch annehmbares Säureadditionssalz überführt.

2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man in Stufe a) ein inertes Lösungsmittel aus der Gruppe der Ether, Kohlenwasserstoffe, Acetonitril oder Halogenkohlenwasserstoffe verwendet.
3. Verfahren nach Punkt 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Dichlormethan, Chloroform oder Acetonitril verwendet.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Methyl- oder Ethylester von 1-Ethyl- oder 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure als Ausgangsmaterial verwendet wird.
5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß man in Stufe a) Iodtrimethylsilan verwendet.
6. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß in Stufe b) das aprotische Lösungsmittel ausgewählt wird aus der Gruppe N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid und Acetonitril.
7. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß A eine 5- oder 6gliedrige heterocyclische Aminogruppe ist, die durch N-R<sub>3</sub> unterbrochen sein kann, wobei der Ring substituiert sein kann durch Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Amino, Methylamino, Ethylamino, Alkylaminomethyl oder Alkylaminoethyl, wobei die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist und wobei R<sub>3</sub> Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.
8. Verfahren nach Punkt 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß A ein Piperazin-, N-Methylpiperazin- oder Pyrrolidinrest der Formel



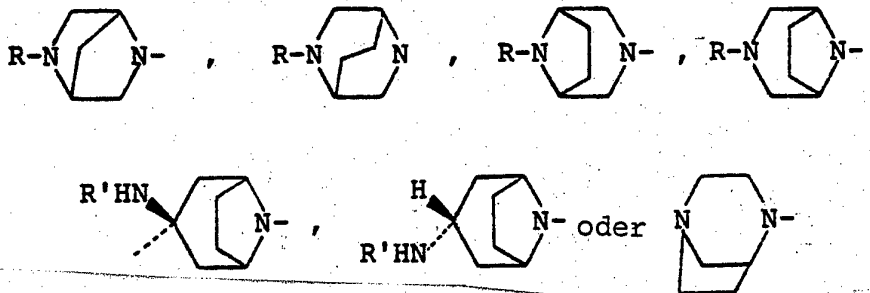
ist, wobei n<sup>v</sup> = 0 oder 1 und R<sub>3</sub>' Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder 1- oder 2-Propyl ist.

9. Verfahren nach Punkt 1 bis 8, **gekennzeichnet dadurch**, daß A die Formel



besitzt, wobei R<sub>3</sub>' Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder 1- oder 2-Propyl ist.

10. Verfahren nach Punkt 1 bis 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß A eine Gruppe der Formel



ist, wobei R Wasserstoff, Methyl, Ethyl, 1- oder 2-Propyl, Hydroxyethyl, Benzyl oder p-Aminobenzyl und R' Wasserstoff oder Acetyl ist.

11. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 7-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidiny]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erhält.
12. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-Cyclopropyl-7-[3-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidiny]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erhält.
13. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 7-[3-Amino-1-pyrrolidiny]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erhält.
14. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-[3-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidiny]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erhält.
15. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-Cyclopropyl-7-[3-(ethylamino)-1-pyrrolidiny]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erhält.
16. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-[3-[[1-methylethylamino]methyl]-1-pyrrolidiny]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erhält.
17. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 7-(2,5-Diazabicyclo[2,2,2]oct-2-yl)-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erhält.
18. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 7-[3-(exo-Amino)-8-azabicyclo-[3,2,1]-oct-8-yl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erhält.
19. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 7-(1,4-Diazabicyclo[3,2,1]oct-4-yl)-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erhält.
20. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erhält.
21. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-Cyclopropyl-7-(2,5-diazabicyclo[2,2,1]-hept-2-yl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erhält.
22. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-Ethyl-7-[3-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidiny]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erhält.

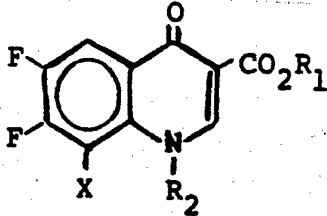
#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Chinolin-3-carbonsäuren. Die so erhaltenen Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze oder Basensalze sind geeignet als antibakterielle Mittel.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der BE-PS 899399 werden bestimmte 7-Piperazin-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren beschrieben. In der DE-OS 3318175 sind verschiedene 7-Amno-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren angegeben und in der EP-A 106489 werden 7-Cycloamin-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren beschrieben.

Alle die oben erwähnten Verbindungen sind geeignet als antibakterielle Mittel und es wird angegeben, daß sie hergestellt werden durch Ersatz eines 7-Fluoratoms von einer Verbindung der Formel



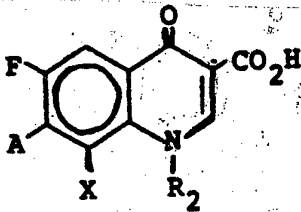
in der X ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine niedrige Alkylgruppe und R<sub>2</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, durch das entsprechende Amin.

### Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 1-Alkyl- oder 1-Cycloalkyl-6-fluor- oder -6,8-di-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren zu entwickeln. Das Verfahren soll mit weniger Reinigungsstufen zu einem besseren Produkt führen, wobei es möglich sein soll, die Reaktion in einem Gefäß durchzuführen und es sollen höhere Ausbeuten erhalten werden.

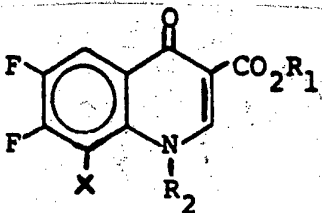
### Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



und deren pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalzen oder Basensalzen, wobei A eine substituierte Aminogruppe ist, X ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet und R<sub>2</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, umfassend

a) die Umsetzung von 1,0 bis 3,0 Äquivalent eines Iodtrialkylsilans in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel



in der R<sub>2</sub> und wie oben definiert sind und R<sub>1</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, und Erwärmen des Reaktionsgemisches, bis die Reaktion vollständig ist auf 30 bis 100°C unter Bildung eines Trialkylsilylesters davon;

b) Zugabe mindestens eines Äquivalents des entsprechendenamins zu dem Trialkylsilylester in einem aprotischen Lösungsmittel oder einem aprotischen Colösungsmittel und Erhitzen des Reaktionsgemisches auf eine Temperatur zwischen 60 und 120°C, bis die Reaktion vollständig ist, und gegebenenfalls Umwandlung der erhaltenen Verbindung der Formel I nach bekannten Verfahren in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz oder Basensalz davon.

Der Ausdruck „Alkylgruppe“, wie er im Rahmen der Beschreibung verwendet wird, bezeichnet allgemein einen gerad- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, z. B. die Ethyl-, 1- oder 2-Propyl- und vorzugsweise die Methylgruppe.

Der Ausdruck „Cycloalkylgruppe“ bezeichnet einen gesättigten Kohlenwasserstoffring mit 3 bis 6 Gliedern, z. B. den Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und vorzugsweise Cyclopropylring.



7-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,  
 1-Cyclopropyl-7-[3-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,  
 1-Ethyl-7-[3-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,  
 7-[3-Amino-1-pyrrolidinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,  
 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-[3-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,  
 1-Cyclopropyl-7-[3-(ethylamino)-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,  
 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-[3-[[1-(methylethyl)amino]methyl]-1-pyrrolidinyl]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,  
 7-(2,5-Diazabicyclo[2,2,2]oct-2-yl)-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,  
 7-[3-(exo-Amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-yl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,  
 7-(1,4-Diazabicyclo[3,2,1]oct-4-yl)-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,  
 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,  
 1-Cyclopropyl-7-(2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-yl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure  
 und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze oder Basensalze.

Wie oben erwähnt, sind die Verbindungen der Formel I als antibakterielle Mittel, sowohl gegen Gram-positive als auch gegen Gram-negative Bakterien geeignet.

Das Iodtrialkylsilan ist ein solches mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette und vorzugsweise Iodtrimethylsilan. Die Iodtrialkylsilane sind im Handel erhältlich oder können nach vielen bekannten Verfahren hergestellt werden, z. B. durch Behandlung eines Trialkylsilylbromids oder -chlorids mit einem Alkaliiodid, wie Natriumiodid, in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Aceton.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I läuft beispielsweise folgendermaßen ab: Zu einer Lösung von 1-Alkyl- oder 1-Cycloalkyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-alkylester in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie Ethern, Kohlenwasserstoffen, Acetonitril oder Halogenkohlenwasserstoffen, vorzugsweise Dichlormethan oder Chloroform, werden 1,0 bis 3,0 Äquivalent eines Iodtrialkylsilans unter wasserfreien Bedingungen zugegeben.

Das Reaktionsgemisch wird auf 30 bis 100°C erwärmt und die Reaktion fortgesetzt bis zum vollständigen Verschwinden des Ausgangsesters, wie durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen wird.

Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und eingeengt und der Rückstand in Lösungsmitteln, wie Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, oder anderen aprotischen Lösungsmitteln aufgenommen.

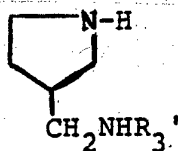
Wahlweise kann das gewünschte Lösungsmittel direkt ohne vorheriges Einengen zugegeben werden. Zu dieser Lösung werden 1,0 bis 3,0 Äquivalent des entsprechenden, an das C<sub>7</sub>-Atom zu kuppelnden Amins zugegeben. Das Gemisch wird auf 60 bis 120°C erwärmt, bis die Reaktion vollständig ist, wie durch Dünnschichtchromatographie gezeigt wird.

Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt. Die Feststoffe werden abfiltriert, mit inerten Lösungsmitteln nach Wahl gewaschen und getrocknet, wobei man die gewünschte 7-substituierte Amino-1-alkyl- oder -cycloalkyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erhält.

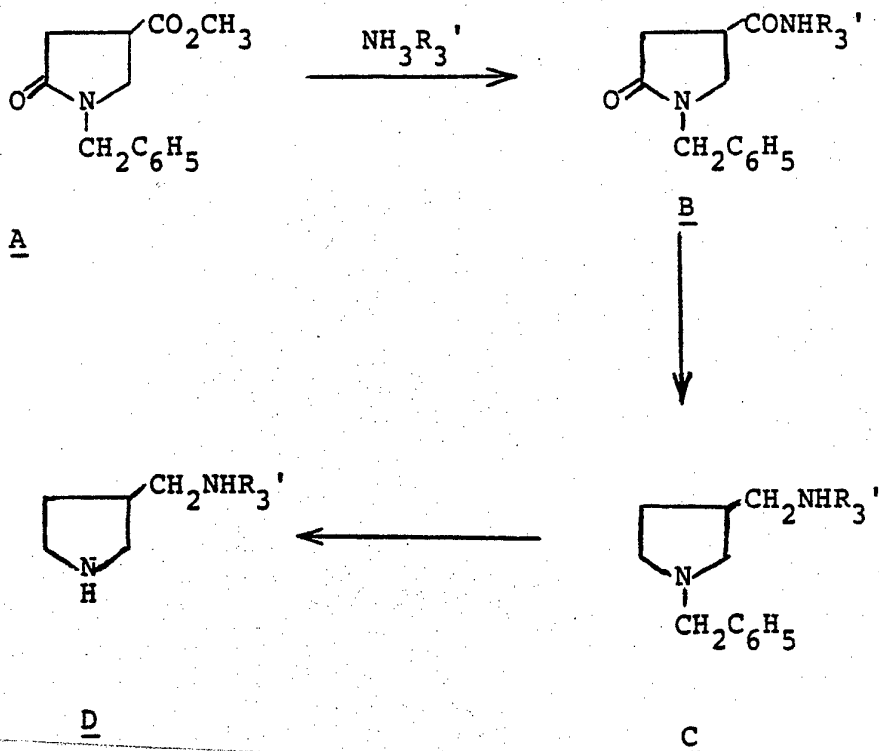
Der Trialkylsilylester wird durch Entwicklung von Fluoridionen während des Verlaufs der Austauschreaktion entfernt.

Die Ausgangsmaterialien für das erfindungsgemäße Verfahren sind bekannt oder, soweit sie neu sind, können sie aus bekannten Ausgangssubstanzen hergestellt werden. So wird 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat hergestellt wie in der BE-PS 899399 oder der DE-OS 3318145 beschrieben. Wahlweise kann es durch eine Reaktionsfolge, ausgehend von 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoesäure erhalten werden. Das Natriumsalz der 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoesäure wird mit Oxalylchlorid umgesetzt und das Produkt mit Diethylmalonat in Gegenwart von Magnesiumspänen umgesetzt (kondensiert), um nach der Hydrolyse den 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoylessigsäureethylester zu erhalten. Diese Verbindung wird ihrerseits mit Triethylorthoformiat und Essigsäureanhydrid behandelt und anschließend mit Cyclopropylamin, um 2-(2,3,4,5-Tetrafluorbenzoyl)-3-cyclopropylaminoacrylsäureethylester zu erhalten, der dann unter Ringschluß zu der gewünschten Ausgangsverbindung umgesetzt wird. Der entsprechende Methylester wird hergestellt unter Verwendung von Dimethylmalonat in der oben beschriebenen Reaktionsfolge.

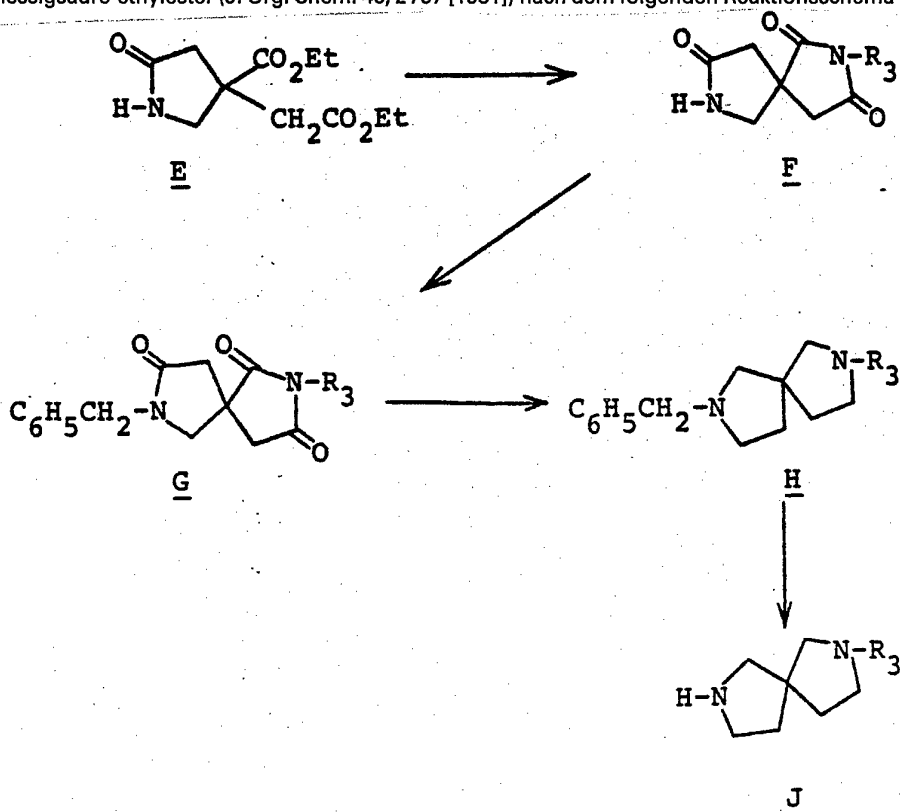
Die hier verwendeten substituierten Amine sind entweder bekannte Verbindungen, oder sie können aus bekannten Ausgangsmaterialien nach Standardverfahren oder nach Abwandlungen von Standardverfahren hergestellt werden. Zum Beispiel können 3-Pyrrolidinmethanamine der Formel D



leicht aus dem bekannten Ausgangsmaterial Methyl-5-oxo-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidincarboxylat, A, [J. Org. Chem. 26, 1519 (1961)] nach dem folgenden Reaktionsschema erhalten werden:



Die Verbindung, in der  $R_3$  Wasserstoff ist, nämlich 3-Pyrrolidinmethanamin, ist beschrieben in J. Org. Chem., **26**, 4955 (1961). So kann die Verbindung A in das entsprechende Amid B umgewandelt werden durch Behandlung mit  $R_3NH_2$ , wobei z. B. eine gesättigte Lösung von Ethylamin in einem Alkanol wie Methylalkohol angewandt werden kann. Das Diamid B kann anschließend reduziert werden unter Bildung des entsprechenden Diamins C. Diese Reduktion kann durchgeführt werden unter Anwendung von beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid in einem üblichen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran. Die Verbindung C kann anschließend debenzilyliert werden, z. B. unter Verwendung von Wasserstoff und 20% Palladium auf Kohle als Katalysator zur Bildung des Diamins D. Wahlweise kann, wenn bei der Verbindung C  $R_3 = H$  ist, die primäre Aminfunktion durch Acylierung mit einem Acylhalogenid wie Acetylchlorid nach bekannten Verfahren geschützt werden. Die primäre Amingruppe von C kann auch in einem Carbamatester wie den Ethylester umgewandelt werden. Durch Behandlung mit Ethylchloroformiat in Gegenwart einer Base wie 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en in einem günstigen Lösungsmittel wie Methylchlorid. Die Benzylgruppe kann anschließend entfernt werden, z. B. wie oben für die Verbindung C beschrieben, wobei man die Verbindung D erhält, in der  $R_3 = -CO_2Et$  ist. Die  $-CO_2$  Gruppe kann nach Standardverfahren entfernt werden. Ähnlich können Spiroamino-Verbindungen leicht aus dem bekannten Ausgangsmaterial 3-Ethoxycarbonyl-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäure-ethylester (J. Org. Chem. **46**, 2757 [1981]) nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:





Beispiele für geeignete Säuren zur Salzbildung sind Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Citronensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Salicylsäure, Apfelsäure, Glukonsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Mehansulfonsäure u. ä. Die Salze werden hergestellt durch Zusammenbringen der freien Base mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure zur Bildung von entweder einem Mono- oder Disalz usw. auf übliche Weise. Die freie Base kann zurückgewonnen werden durch Behandlung des Salzes mit einer Base. Zum Beispiel können verdünnte wäßrige Basen angewandt werden. Verdünntes wäßriges Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Ammoniak und Natriumbicarbonat sind für diese Zwecke geeignet. Die freien Basen unterscheiden sich von den Salzen etwas in bestimmten physikalischen Eigenschaften, wie der Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, aber die Salze sind sonst den freien Basen für die erfindungsgemäß vorgesehenen Zwecke äquivalent. Die Anwendung eines Überschusses an Base führt, wenn R' Wasserstoff ist, zu dem entsprechenden Basensalz.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen können in nicht-solvatisierter Form sowie in solvatisierten Formen einschließlich der hydratisierten Form vorliegen. Im allgemeinen sind die solvatisierten Formen einschließlich der hydratisierten Formen den nicht-solvatisierten Formen für die erfindungsgemäß vorgesehenen Zwecke äquivalent.

Verschiedene erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen können in optisch aktiven Formen vorliegen. Das reine D-Isomer, das reine L-Isomer sowie deren Gemische einschließlich der racemischen Gemische fallen unter die Erfindung. Weitere asymmetrische Kohlenstoffatome können in einem Substituenten, wie einer Alkylgruppe, vorliegen. Alle derartigen Isomere sowie deren Gemisch fallen dann ebenfalls unter die Erfindung.

### Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert:

#### Beispiel 1:

##### **1-Cyclopropyl-7-[3-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure**

Zu einer Lösung von 1,0g (3,4 mmol) Methyl-1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat in 25 ml Dichlormethan wurden 0,6 ml (0,8g, 4,2 mmol) Iodtrimethylsilan unter Rühren bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Rückflußtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt.

Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, eingeengt und der Rückstand in 25 ml Acetonitril aufgenommen. Zu der erhaltenen Suspension wurde 1,1 g (8,5 mmol) N-Ethyl-3-pyrrolidinmethanamin gegeben. Das Gemisch wurde 4 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Ether gewaschen. Man erhielt 1,3g (98%) der Titelverbindung, Fp 254,5 bis 255,5°C.

Wahlweise kann das Ethyl-1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat folgendermaßen angewandt werden.

Zu einer Lösung von 1,0g (3,2 mmol) Ethyl-1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat in 25 ml Dichlormethan wurden 0,6 ml (0,8g, 4,2 mmol) Iodtrimethylsilan unter Rühren bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Rückflußtemperatur erhitzt und über Nacht gerührt.

Weitere 0,23 ml (1,6 mmol) Iodtrimethylsilan wurden zugegeben und die Reaktion weitere 24 Stunden bei Rückflußtemperatur durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, eingeengt und der Rückstand in 25 ml CH<sub>3</sub>CN aufgenommen. Zu der erhaltenen Lösung wurden 1,1 g (8,5 mmol) n-Ethyl-3-pyrrolidinmethanamin unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Das Gemisch wurde 6 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Man erhielt 1,1 g (88%) der Titelverbindung, Fp 255 bis 256°C.

#### Beispiel 2:

##### **7-[3-Amino-1-pyrrolidinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure**

Zu einer Lösung von 1,0g (3,4 mmol) Methyl-1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat in 25 ml Dichlormethan wurden 0,6 ml (0,8g, 4,2 mmol) Iodtrimethylsilan unter Rühren bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Das Gemisch wurde auf Rückflußtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, eingeengt und der Rückstand in 25 ml Acetonitril aufgenommen. Zu der erhaltenen Suspension wurde eine Lösung von 1,6g (8,5 mmol) 3-Butoxycarbonyl-aminopyrrolidin-bicarbonat in 10 ml Acetonitril unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Acetonitril und Ether gewaschen. Man erhielt 1,26g (82%) 7-[3-(Butoxycarbonyl)-amino-1-pyrrolidinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolincarbonsäure, Fp 228 bis 230°C.

Eine Lösung von 1,26g (2,80 mmol) 7-[3-(Butoxycarbonyl)-amino-1-pyrrolidinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure in 25 ml Trifluoressigsäure wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gesamtentwicklung aufhörte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 1,0n Natriumhydroxidlösung gelöst. Diese Lösung wurde mit Wasser auf 20 ml verdünnt und mit 6n Salzsäure auf pH 5,5 angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser, Ethanol und Ethylether gewaschen. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet. Man erhielt 0,95g (97%) der Titelverbindung, Fp 290 bis 292°C.

**Beispiel 3:**

**1-Cyclopropyl-7-(2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-yl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure**

Zu einer Lösung von 1,0g (3,4 mmol) Methyl-1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat in 25 ml Dichlormethan wurden 0,6 ml (0,8 g, 4,2 mmol) Iodtrimethylsilan unter Rühren bei Raumtemperatur unter Stickstoffschutzatmosphäre zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Rückflußtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Weitere 0,23 ml (1,6 mmol) Iodtrimethylsilan wurden zugegeben und die Lösung weitere 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und eingeengt. Der Rückstand wurde in 20 ml Acetonitril aufgenommen. Zu dieser Lösung wurde ein Gemisch aus 2,2 g (8,5 mmol) 2,5-Diazabicyclo[2,2,1]-heptan-dihydrobromid, 2,7 g (17,9 mmol) 1,8-Diazobicyclo[5,4,0]undec-7-en und 20 ml Acetonitril gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2,5 Stunden zum rückfließenden Sieden erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Acetonitril und Ethylether gewaschen. Man erhielt 1,13 g (92%) der Titelverbindung, Fp 288 bis 290°C.