



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 322011

(13) B1

(51) Int Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 498/06 (2006.01)

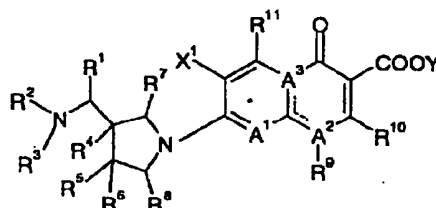
A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20014374	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.03.09 PCT/JP00/01439
(22)	Inng.dag	2001.09.07	(85)	Videreføringsdag	2001.09.07
(24)	Løpedag	2000.03.09	(30)	Prioritet	1999.03.10, JP, 62806
(41)	Alm.tilgj	2001.11.12			
(45)	Meddelt	2006.08.07			
(73)	Innehaver	Daiichi Pharmaceutical Co Ltd, 14-10, Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku, 103-8234 TOKYO, JP			
(72)	Oppfinner	Katsuhiro Kawakami, c/o Daiichi Pharmaceutical Co Ltd, R & D Center, 16-13, Kitakasai 1-chome, 134-8630 TOKYO, JP Makoto Takemura, c/o Daiichi Pharmaceutical Co Ltd, Tokyo R & D Center, 16-13, Kitakasai 1-chome, 134-0081 TOKYO, JP Hisashi Takahashi, c/o Daiichi Pharmaceutical Co Ltd, Tokyo R & D Center, 16-13, Kitakasai 1-chome, 134-8630 TOKYO, JP Rie Miyauchi, c/o Daiichi Pharmaceutical Co Ltd, Tokyo R & D Center, 16-13, Kitakasai 1-chome, Tokyo 134-0081, JP Toshiyuki Takeda, , Tokyo, JP			
(74)	Fullmektig	JK Thorsens Patentbureau AS, Postboks 9276 Grønland, 0134 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Aminometylpyrrolidin-derivater som har aromatiske substituentter			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Kinolonderivater med potente antibakterielle effekter på forskjellige bakterier som inkluderer upåvirkelige basilli, som er forbindelse representert ved den generelle formel (I), dens salter eller hydrater derav, hvor R^1 er en eventuelt substituert aromatisk gruppe, R^2 og R^3 er hver hydrogen eller alkyl, R^4 , R^5 , og R^6 er hver hydrogen, hydroksyl, halogen eller lignende, R^7 og R^8 er hver hydrogen eller alkyl, R^9 er alkyl, alkenyl, halogenoalkyl eller lignende, R^{10} er hydrogen eller alkyltio, R^{11} er hydrogen, amino, hydroksyl eller lignende, X^1 er halogen eller hydrogen, A^1 er nitrogen eller C- X^2 , X^2 er hydrogen, amino, halogen eller lignende, A^2 og A^3 er hver $>C=C$ ($-A^1=$) $-N$ ($-R^9$) eller R^{10} og R^9 eller R^9 og X^2 kan være forent til å danne en ringstruktur, og Y er hydrogen eller en esterdannende gruppe.



Den foreliggende oppfinnelse vedrører et syntetisk kinolon-antibakterielt middel som er anvendbart som et medikament, et legemiddel for dyr, et legemiddel for anvendelse i fisk og som et antibakterielt conserveringsmiddel.

5

Oppfinnelsen vedrører således et syntetisk kinolon-antibakterielt middel hvor en substituent i 7-stillingen til kinolonmoderskjelettet eller en tilsvarende posisjon (f.eks. 7-stillingen i 1,4-dihydro-4-oksokinolinskjelettet, 10-stillingen i 2,3-dihydro-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1.4]benzoksazinskjelettet eller lignende) utviser viktig innvirkning på den antibakterielle aktivitet, nemlig et kinolonderivat med en 3-[1-amino-1-aromatisk gruppe-substituert]metylpyrrolidin-1-yl gruppe som en substituent som kan tilveiebringe utmerket antibakteriell aktivitet. Oppfinnelsen vedrører også et medikament som inneholder forbindelsen samt en fremgangsmåte for dets fremstilling.

Endelig vedrører oppfinnelsen anvendelse av forbindelsen.

20 Siden oppdagelsen av norfloxacin, har antibakteriell aktivitet og farmakokinetikker til syntetiske kinolon-antibakterielle midler blitt tydelig forbedret, og en rekke forbindelser anvendes nå innen det kliniske området som kjemoterapeutiske midler som er effektive ved systemiske infeksjonssykdommer.

25

I de senere år er dannelsen av bakterier med lav sensitivitet overfor syntetiske kinolon-antibakterielle midler blitt økt innen klinikkområdet. Som i tilfellet av *Staphylococcus aureus* (MRSA) og *pneumococcus* (PRSP) som er ikke-sensitive overfor β -laktam antibiotika og enterococcus (VRE) som er ikke-sensitiv overfor aminoglykosid-antibakterielle midler, er for eksempel et tilfelle tiltakende hvor en Gram-positiv bakterie som opprinnelig er resistent overfor legemidler andre enn de syntetiske kinolon-antibakterielle midler også ble lav-sensitiv overfor syntetiske kinolon-antibakterielle midler. Følgelig har man innen klinikkområdet behov for utvikling av et legemiddel med ytterligere høy effektivitet.

35

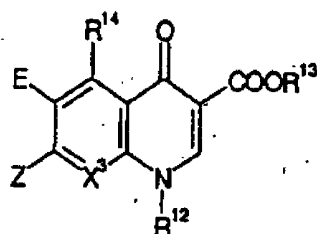
En bivirkning hvor konvulsjoner induseres når et ikke-steroid anti-inflammatorisk legemiddel samtidig anvendes, såvel som andre bivirkninger slik som fototoksisitet og lignende, har også vist seg, slik at utviklingen av et syntetisk kinolon-antibakterielt middel med en ytterligere grad av sikkerhet også er etterspurt innen området.

Det er kjent at strukturer til substituenten i 7-stillingen og 1-stillingen i stor grad vedrører den antibakterielle aktivitet, farmakokinetikker og sikkerhet med hensyn til syntetiske kinolon-antibakterielle midler. Det er allerede kjent at et kinolonderivat med 3-(aminometyl)pyrrolidinyllgruppe som 7-stilling substituenten viser sterk antibakteriell aktivitet for Gram-negative og Gram-positive bakterier. Der er for eksempel et 7-[3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl]kinolonkarboksylsyrederivat [*Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 29, s. 445 (1986)]. Et 7-[3-(1-aminometyl)pyrrolidin-1-yl]kinolonkarboksylsyrederivat [*Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 36, s. 871 (1993)], et 7-[3-(1-amino-1-metyletyl)pyrrolidin-1-yl]kinolonkarboksylsyrederivat [*Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 37, s. 733 (1994)], et 7-[3-(1-aminoalkyl)pyrrolidin-1-yl]kinolonkarboksylsyrederivat [*Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, vol. 42, s. 1442 (1994)] og lignende er også kjent som kinolonkarboksylsyrederivater med en substituent på aminometylgruppen til 3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl gruppen.

Substituenten på aminometylgruppen til den for tiden kjente 3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl gruppen er kun alkylgrupper, og en kinolonforbindelse med en aromatisk gruppe som en substituent, og som er ifølge den foreliggende oppfinnelse, er ikke kjent.

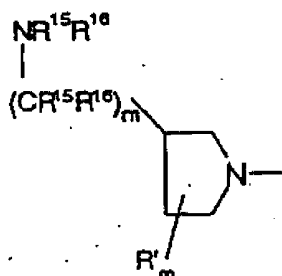
Også, som en referanse hvor kinolonkarboksylsyrederivater med en cyklisk substituent på aminometylgruppen til 3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl gruppen er eksemplifisert, har man for eksempel JP-W-3-502452 (betegnelsen "JP-W" som anvendt heri betyr en "unexamined published Japanese international patent application"), og den beskriver forbindelser som er represen-

tert ved to generelle formler som vist under. Den cykliske substituent på aminometylgruppen til 3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl gruppen beskrevet i dette dokument er imidlertid begrenset til en cyklisk alkyl, og der er ingen omtale av 3-
 5 [1-amino-1-aromatisk gruppe-substituert]metylpyrrolidin-1-yl gruppe som relatert til den foreliggende oppfinnelse.



[I ovennevnte formel er R¹² en alkylgruppe med fra 1 til 4 karbonatomer, en vinylgruppe, en haloalkylgruppe, en hydroksyalkylgruppe med fra 2 til 4 karbonatomer, en cykloalkylgruppe med fra 3 til 6 karbonatomer, fenylgruppe eller
 20 en fenylgruppe substituert med et halogen, en alkylgruppe, NH₂ eller OH, R¹⁴ er en rettkjedet, forgrenet eller cyklisk lavere alkylgruppe med fra 1 til 3 karbonatomer, og X³ er CH, CF, CCl, CBr, N, CCF₃, CNH₂, CNO₂, CR eller COR' (i disse formler er R en lavere alkylgruppe og R' er et hydrogenatom
 25 eller en lavere alkylgruppe)].

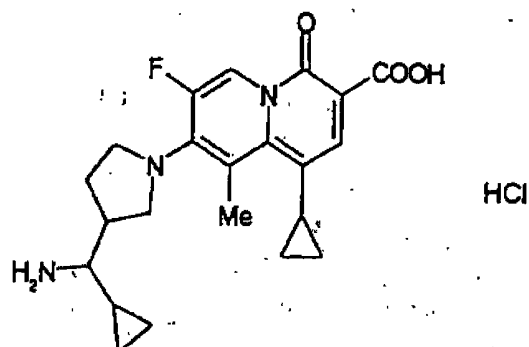
I ovennevnte formel er Z



(hvor m er et helt tall fra 0 til 4, og R¹⁵ og R¹⁶ er hver, uavhengig av hverandre, et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller en cykloalkylgruppe). I denne forbindelse er

definisjonene av substituentene og lignende i de ovennevnte to generelle formler uten sammenheng med dem for forbindelsen ifølge oppfinnelsen, selv om de samme symboler anvendes.

- 5 I tillegg omhandler JP-W-9-503783 2-pyridonkarboksylsyrederivater av 4H-4-oksokinolizonskjelettet og lignende som vist ved den etterfølgende formel. Kinolonforbindelsen ifølge oppfinnelsen med en aromatisk substituent på aminometylgruppeenheten til 3-(aminometyl)pyrrolidin-1-yl gruppen er
10 imidlertid heller ikke eksemplifisert i dette dokument.



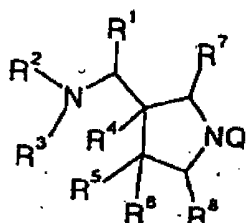
- På bakgrunn av det foregående har de foreliggende oppfinnere gjennomført omfattende studier med det formål å oppnå utmerkede kinolonforbindelser. Som et resultat har man helt uventet funnet at et aromatisk gruppe-substituert aminometylpyrrolidinderivat representert ved formel (I) som beskrevet
25 senere, dets salter og hydrater derav kan vise potent antibakteriell aktivitet på en rekke Gram-negative og Gram-positive bakterier inkluderende legemiddelresistente bakterier, noe som har ført til oppnåelse av den foreliggende oppfinnelse.
30 se.

- Man har funnet at en forbindelse representert ved formel (I) hvor et aromatisk gruppe-substituert aminometylpyrrolidinderivat innføres i 10-stillingen til 2,3-dihydro-3-(S)-metyl-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoksazinskjelettet eller 7-stillingen til 6-fluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolinskjelettet, dets salter og hydrater derav, har utmerket sikkerhet og kan vise en bred og utmerket antibakteriell aktivitet på hvilke som helst av Gram-negative

og Gram-positive bakterier. Man har samtidig funnet at den kan utvise potent antibakteriell aktivitet på legemiddelresistente Gram-positive bakterier som inkluderer MRSA, PRSP og VRE, noe som ikke var forventet før oppfinnelsen.

5

Den foreliggende oppfinnelse vedrører således en forbindelse som er representert ved den etterfølgende formel (I), dens salter eller hydrater derav



(I)

hvor R^1 representerer en fenylgruppe eller en naftylgruppe, som hver eventuelt er substituert med en alkoksygruppe med fra 1 til 6 karbonatomer eller med opp til to halogenatomer, eller R^1 representerer en furylgruppe, en tiazolylgruppe eller en pyridylgruppe;

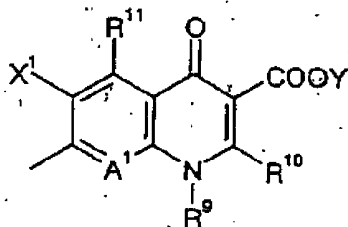
20

R_2 og R_3 representerer hver, uavhengig av hverandre, et hydrogenatom eller en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 representerer hver et hydrogenatom;

25

Q representerer en delstruktur som er representert ved den etterfølgende formel



hvor R^9 representerer en cyklisk alkylgruppe med fra 3 til 6 karbonatomer som kan være substituert med et halogenatom;

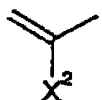
35

R^{10} representerer et hydrogenatom;

R^{11} representerer et hydrogenatom eller en aminogruppe;

X^1 representerer et halogenatom eller et hydrogenatom,

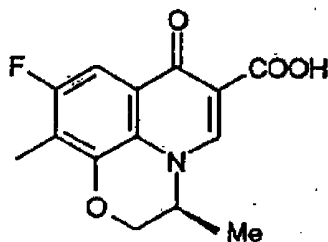
A¹ representerer et nitrogenatom eller en delstruktur representert ved en formel (II)



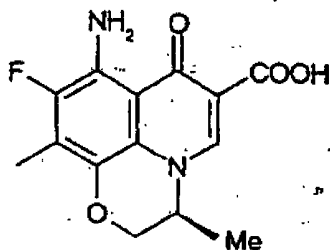
(II)

- hvor X² representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en halogenometoksygruppe, en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, eller en alkoksygruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, X² og ovennevnte R⁹ kan være integrert til å danne en 4 til 7 leddet ringstruktur ved å innlemme en del av moderskjelettet, og den således dannede ring kan inneholde et oksygenatom, nitrogenatom eller svovelatom som et ringbestanddelsatom, og ringen kan også ha en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer som en substituent, og Y representerer et hydrogenatom.

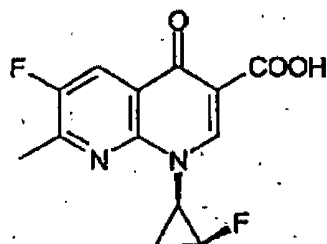
- Oppfinnelsen vedrører også en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater derav, hvor Q i formel (I) er 6-karboksy-9-fluor-2,3-dihydro-3-(S)-metyl-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1.4]benzoksazin-10-yl gruppe, [denne er representert ved den etterfølgende formel]:



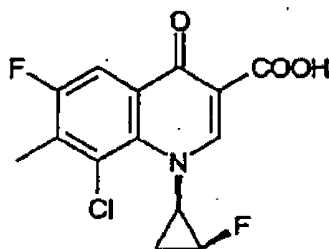
- en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater derav, hvor Q i formel (I) er 8-amino-6-karboksy-9-fluor-2,3-dihydro-3-(S)-metyl-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1.4]benzoksazin-10-yl gruppe, [denne er representert ved den etterfølgende formel]:



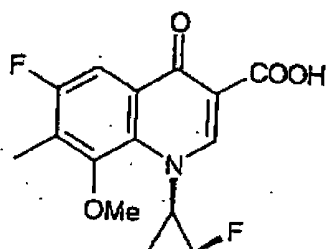
- en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
 10 derav, hvor Q i formel (I) er 3-karboksy-6-fluor-1-[2-(S)-
 fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-7-
 yl gruppe, [denne er representert ved den etterfølgende
 formel]:



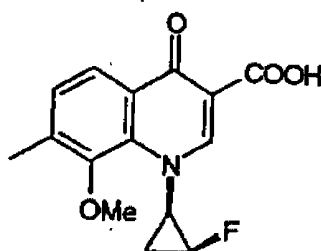
- 20 en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
 derav, hvor Q i formel (I) er 3-karboksy-8-klor-6-fluor-1-[2-
 (S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yl
 gruppe, [denne er representert ved den etterfølgende formel]:



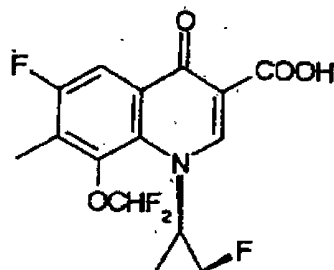
- en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
 derav, hvor Q i formel (I) er 3-karboksy-6-fluor-1-[2-(S)-
 fluor-1-(R)-cyklopropyl]-8-metoksy-1,4-dihydro-4-oksokinolin-
 7-yl gruppe, [denne er representert ved den etterfølgende
 35 formel]:



- 10 en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
derav, hvor Q i formel (I) er 3-karboksy-1-[2-(S)-fluor-1-
(R)-cyklopropyl]-8-metoksy-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yl
gruppe, [denne er representert ved den etterfølgende formel]:

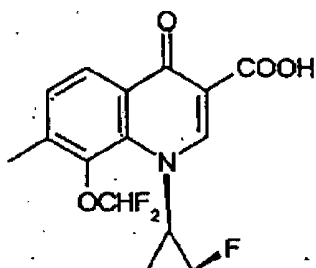


- en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
derav, hvor Q i formel (I) er 3-karboksy-6-fluor-1-[2-(S)-
fluor-1-(R)-cyklopropyl]-8-difluormetoksy-1,4-dihydro-4-
25 oksokinolin-7-yl gruppe, [denne er representert ved den
etterfølgende formel]:

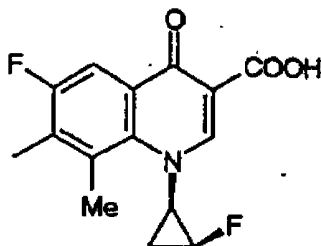


- en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
35 derav, hvor Q i formel (I) er 3-karboksy-1-[2-(S)-fluor-1-
(R)-cyklopropyl]-8-difluormetoksy-1,4-dihydro-4-oksokinolin-
7-yl gruppe, [denne er representert ved den etterfølgende
formel]:

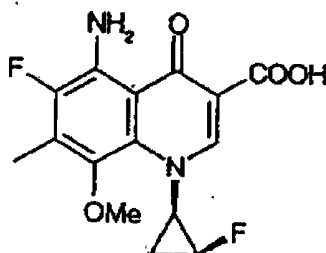
9



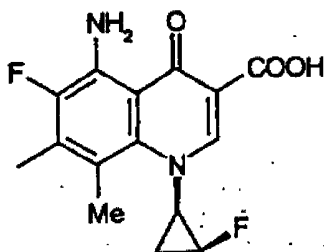
en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
derav, hvor Q i formel (I) er 3-karboksy-6-fluor-1-[2-(S)-
10 fluor-1-(R)-cyklopropyl]-8-metyl-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-
yl gruppe. [denne er representert ved den etterfølgende
formel]:



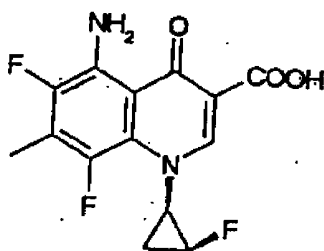
en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
20 derav, hvor Q i formel (I) er 5-amino-3-karboksy-6-fluor-1-
[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-8-metoksy-1,4-dihydro-4-
oksokinolin-7-yl gruppe, [denne er representert ved den
etterfølgende formel]:



en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
derav, hvor Q i formel (I) er 5-amino-3-karboksy-6-fluor-1-
[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-8-metyl-1,4-dihydro-4-
35 oksokinolin-7-yl gruppe, [denne er representert ved den
etterfølgende formel]:



- 10 en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
derav, hvor Q i formel (I) er 5-amino-3-karboksy-6,8-difluor-
1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-
7-yl gruppe, [denne er representert ved den etterfølgende
formel]:



- en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
derav hvor forbindelsen med formel (I) er en stereokjemisk
25 ren forbindelse,
en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
derav hvor R⁹ er en cyklopropylgruppe med et halogenatom som
en substituent,
en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
30 derav hvor cyklopropylgruppen med et halogenatom som en
substituent er en 1,2-cis-halogencyklopropylgruppe,
en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
derav, hvor cyklopropylgruppen med et halogenatom som en
substituent er en stereokjemisk ren substituent,
35 en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater
derav, hvor cyklopropylgruppen med et halogenatom som en
substituent er en (1R,2S)-2-halogencyklopropylgruppe,

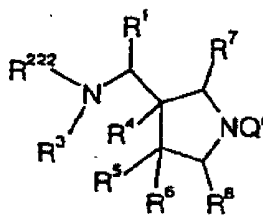
en forbindelse med formel (I); dens salter eller hydrater derav, hvor halogenatomet i cyklopropylgruppen med et halogenatom som en substituent er fluoratom.

- 5 Oppfinnelsen vedrører også et medikament som omfatter en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater derav som en aktiv bestanddel.

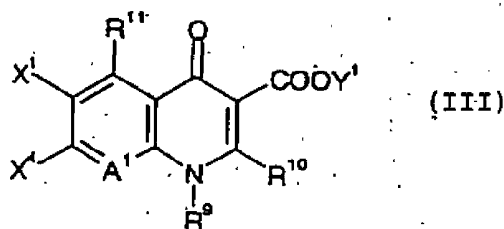
- 10 Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av et medikament som omfatter å utforme forbindelsen med formel (I) ifølge oppfinnelsen, dens salter eller hydrater derav, som en aktiv bestanddel.

- 15 Endelig vedrører oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse med formel (I), dens salter eller hydrater derav, for fremstilling av et antibakterielt middel.

- En kinolonforbindelse ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved en fremgangsmåte som omfatter å fjerne Q' fra en forbindelse
20 representert ved den etterfølgende formel, dens salter og hydrater derav



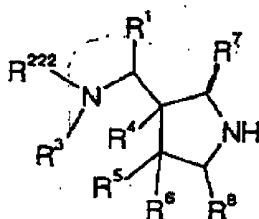
- [hvor R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ og R⁸ har den ovenfor angitte
30 betydning,
R²²² representerer et hydrogenatom, en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer eller en beskyttelsesgruppe for en amino-
gruppe, og
Q' representerer en beskyttelsesgruppe for en aminogruppe],
35 og om nødvendig, med isolering og rensing,
og hvorpå den tillates å reagere med en forbindelse med
formel (III):



- [hvor X^1 , A^1 , R^9 , R^{10} og R^{11} har den ovenfor angitte betydning,
- 10 X^4 representerer en substituent med en funksjon som en utgående gruppe, som et fluoratom, kloratom, bromatom, en substituert eller usubstituert fenylsulfonylgruppe eller en substituert eller usubstituert alkylsulfonylgruppe med fra 1 til 3 karbonatomer,
- 15 Y^1 er et hydrogenatom, eller en borholdig substituent representert ved formel (IV):

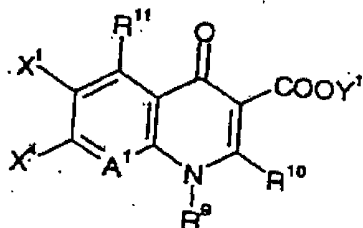


- 20 (hvor hver av Y^{11} og Y^{12} representerer et fluoratom eller en alkylkarbonyloksygruppe med fra 2 til 4 karbonatomer), i nærvær av en base og med videre utførelse av avbeskyttelse om nødvendig.
- 25 En kinolonforbindelse ifølge oppfinnelsen kan også fremstilles ved en fremgangsmåte som omfatter at en forbindelse representert ved den etterfølgende formel, dens salter og hydrater derav



- [hvor R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 har den ovenfor angitte betydning, og
- R^{222} representerer et hydrogenatom, en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer eller en beskyttelsesgruppe for en amino-

gruppe, reageres med en forbindelse representert ved formel (III):



(III)

- 10 [hvor X¹, A¹, R⁹, R¹⁰ og R¹¹ har den ovenfor angitte betydning, X⁴ representerer en substituent som har en funksjon som en utgående gruppe, slik som et fluoratom, kloratom, bromatom, en substituert eller usubstituert fenylsulfonylgruppe eller en substituert eller usubstituert alkylsulfonylgruppe med fra 1 til 3 karbonatomer, Y¹ er et hydrogenatom eller en borinneholdende substituent representert ved formel (IV):



- (hvor hver av Y¹¹ og Y¹² representerer et fluoratom eller en 20 alkylkarbonyloksygruppe med fra 2 til 4 karbonatomer) i nærvær av en base og med etterfølgende avbeskyttelse dersom dette er nødvendig.

- Substituenten til forbindelsen ifølge oppfinnelsen representert ved formel (I) er beskrevet.

- Når fenylgruppen eller naftylgruppen for R¹ har en alkoksylgruppe som en substituent, kan denne alkoksylgruppe være enten rettkjedet eller forgrenet og har fra 1 til 6 karbonatomer, og foretrukne eksempler inkluderer metoksygruppe og etoksygruppe.

- Substituentene R² og R³ representerer hver, uavhengig av hverandre, et hydrogenatom eller en alkylgruppe med fra 1 til 6 35 karbonatomer.

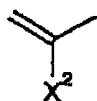
Som alkylgruppe kan den være enten rettkjedet eller forgrenet og foretrukne eksempler inkluderer metylgruppe, etylgruppe, normal propylgruppe og isopropylgruppe.

Substituenten R^9 er en cyklisk alkylgruppe med fra 3 til 6 karbonatomer som kan være substituert med et halogenatom. Blant disse grupper er en cyklopropylgruppe eller en 2-halogencyklopropylgruppe ønskelig. Som halogenatomet er fluoratomet ønskelig.

Når substituenten R^{11} er en aminogruppe, kan den være beskyttet med vanlig anvendte beskyttelsesgrupper.

Eksempler på slike beskyttelsesgrupper inkluderer tert-butoksykarbonylgruppe, 2,2,2-trikloretoksykarbonylgruppe og lignende (substituerte) alkoksykarbonylgrupper, benzyloksykarbonylgruppe, para-metoksybenzyloksykarbonylgruppe, para-nitrobenzyloksykarbonylgruppe og lignende (substituerte) aralkyloksykarbonylgrupper, acetylgruppe, metoksyacetylgruppe, trifluoracetylgruppe, kloracetylgruppe, pivaloylgruppe, formylgruppe, benzoylgruppe og lignende (substituerte) acylgrupper, tert-butylgruppe, benzylgruppe, para-nitrobenzylgruppe, parametoksybenzylgruppe, trifenylmetylgruppe og lignende (substituerte) alkylgrupper eller (substituerte) aralkylgrupper, metoksymetylgruppe, tert-butoksymetylgruppe, tetrahydropyrylgruppe, 2,2,2-trikloretoksymetylgruppe og lignende (substituerte) etere, og trimetylsilylgruppe, isopropyldimetylsilylgruppe, tert-butyldimetylsilylgruppe, tribenzylsilylgruppe, tert-butyldifenylsilylgruppe og lignende (alkyl og/eller aralkyl)-substituerte silylgrupper. Forbindelser som har substituenten som er beskyttet med disse substituenten er særlig ønskelige som mellomprodukter for fremstillingen.

Når A^1 er en delstruktur med den etterfølgende formel (II),



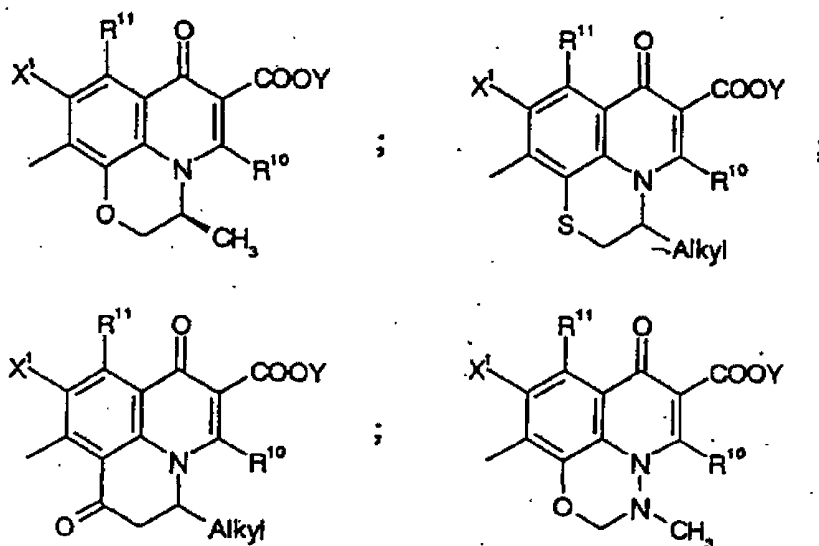
(II)

har X^2 den ovenfor angitte betydning.

Akylgruppen for X^2 kan være enten rettkjedet eller forgrenet og foretrukne eksempler inkluderer en metylgruppe, etylgruppe, normal propylgruppe og isopropylgruppe. Alkoksyl-

gruppen for X^2 er foretrukket en metoksygruppe. Et fluoratom er særlig ønskelig som halogenatomet i halogenometoksygruppen for X^2 , og antallet derav kan være fra 1 til 3. Blant disse substituenten er en alkylgruppe eller en alkoksylgruppe ønskelig. Mere foretrukket er en metylgruppe og en etylgruppe.

I tillegg kan denne X^2 og ovennevnte R^9 være integrert til å danne en hydrokarbonsystem-ringstruktur (størrelsen på ringen kan være fra 4-leddet ring til 7-leddet ring, og den kan være mettet eller umettet) ved innlemmelse av en del av moderskjelettet (nemlig ved å inkludere karbonatomet hvortil X^2 er bundet), og den således dannede ring kan inneholde et oksygenatom, nitrogenatom eller svovelatom som et ringbestandsatom, og ringen kan også ha en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer som en substituent. Som den kondenserte ringstruktur dannet på denne måte kan de etterfølgende eksemplifiseres:



Blant disse kondenserte ringsystemer er 2,3-dihydro-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoksazin-6-karboksylsyre-10-yl gruppe, særlig dens 3-stilling(S)-metylform, ønskelig.

Når A^1 er delstrukturen med formel (II), er en foretrukket kombinasjon av R^{11} og X^2 et tilfelle hvor R^{11} er en amino-gruppe eller et hydrogenatom og X^2 er en alkylgruppe med fra

1 til 6 karbonatomer, en alkoksylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, en halogenometoksylgruppe eller et hydrogenatom.

En mere foretrukket kombinasjon er et tilfelle hvor R^{11} er en aminogruppe eller et hydrogenatom og X^2 er en metylgruppe, en metoksylgruppe, en difluormetoksylgruppe eller et hydrogenatom.

En mest foretrukket kombinasjon er et tilfelle hvor R^{11} er en aminogruppe eller et hydrogenatom og X^2 er en metylgruppe eller en metoksylgruppe.

For disse R^{11} og X^2 er et fluoratom ønskelig som X^1 .

Når substituentene X^1 og X^2 er halogenatomer, er et fluoratom særlig foretrukket som X^1 , og et fluoratom eller et kloratom er foretrukne som X^2 .

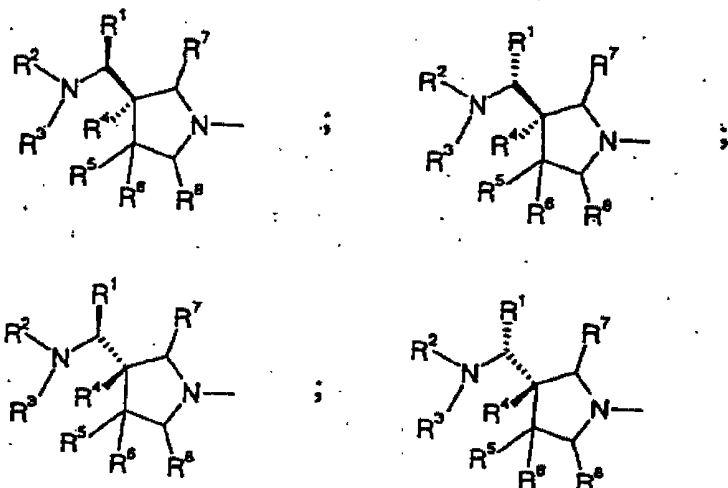
I det etterfølgende er halogencyklopropylgruppen for R^9 beskrevet.

Som substituent-halogenatomet kan et fluoratom og kloratom eksemplifiseres, hvor et fluoratom er særlig foretrukket.

Med hensyn til det steriske forhold for denne enhet, er det særlig ønskelig at halogenatomet og pyridonkarboksylsyreenheten har cis-konfigurasjon på cyklopropanringen.

Såkalte enantiomere isomerer er tilstede på grunn av cis-2-halogencyklopropylenheten alene for R^9 , og sterk antibakteriell aktivitet og høy sikkerhet er blitt funnet i begge isomerer.

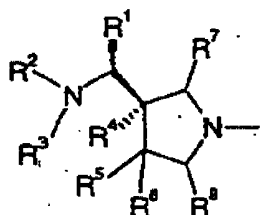
Forbindelsen ifølge oppfinnelsen viser utmerkede egenskaper ved at den har en pyrrolidinylsubstituent med en struktur som vist i det etterfølgende.



- 15 I denne substituent er de ovennevnte fire isomerer tilstede basert på det asymmetriske karbonatom på pyrrolidinringen hvortil substituenten $-\text{CH}(-\text{R}^1)\text{N}(-\text{R}^2)-\text{R}^3$ og substituenten R^4 er bundet og et asymmetrisk karbonatom hvortil R^1 er bundet.

På den annen side er en strukturaktivitetskorrelasjon blant fire optisk aktive substanser avledet fra sterisk konfigurasjon av 7-stilling substituenten i et 7-[3-(1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]kinolonkarboksylsyrederivat beskrevet i
 5 *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, vol. 42, s. 1442 (1994). Det er beskrevet at 3-(S)-[1-(R)-aminoethyl]pyrrolidin-1-yl gruppe har den høyeste antibakterielle aktivitet blant de fire optisk aktive substanser.

- 10 De foreliggende oppfinnere har ment at



- var den mest ønskelige blant de fire optisk aktive substanser
 20 med strukturene vist i det foregående.

Det vil si at forbindelsen ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at det aromatisk gruppe-substituerte aminometylpyrrolidinderivat representert ved formel (I), saltene derav og hydratene derav viser bred og potent antibakteriell aktivitet på Gram-negative bakterier og Gram-positive bakterier, og viser potent antibakteriell aktivitet særlig på resistente stammer av Gram-positive bakterier som inkluderer MRSA, PRSP og VRE.

- 10 En forbindelse representert ved formel (I) hvor det aromatiske gruppe-substituerte aminometylpyrrolidinderivat med den ovennevnte struktur var introdusert i 10-stillingen til 2,3-dihydro-3-(S)-metyl-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1.4]benzoksazinskjelettet eller 7-stillingen til 6-fluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolinskjelettet med
15 utmerket sikkerhet, saltene derav og hydratene derav viste spesielt omfattende og sterk antibakteriell aktivitet overfor både Gram-negative bakterier og Gram-positive bakterier som inkluderer legemiddelresistente stammer, som ikke var forventet før denne oppfinnelse.
20

Når en forbindelse med formel (I) ifølge oppfinnelsen har en struktur hvor diastereomerer er tilstede, og når en slik forbindelse ifølge oppfinnelsen administreres til mennesker og
25 dyr, er det ønskelig å administrere en forbindelse som omfatter en enkel diastereomer. Betegnelsen "omfatter en enkel diastereomer" som anvendt heri betyr ikke bare et tilfelle hvor den er fullstendig fri for de andre diastereomerer men også et tilfelle hvor den er i en kjemisk ren grad. Med
30 andre ord er det tolkbart at den andre diastereomer kan være tilstede i en slik grad at den ikke utøver innvirkning på fysiske konstanter og fysiologiske aktiviteter til forbindelsen.

35 Også betegnelsen "stereokjemisk ren" som anvendt heri betyr at, når en forbindelse eller lignende eksisterer i en rekke isomere former på grunn av tilstedeværelsen av asymmetriske karbonatomer, omfattes forbindelsen av kun en av dem.

Betegnelsen "ren" i dette tilfelle kan også betraktes på samme måte som beskrevet over.

Pyridonkarboksylsyrederivatet ifølge oppfinnelsen kan enten
5 anvendes i sin frie form eller som et syreaddisjonssalt eller et salt av karboksylgruppen derav. Eksempler på syreaddisjonssaltet inkluderer hydroklorid, sulfat, nitrat, hydrobromid, hydrojodid, fosfat og lignende uorganiske salter, eller acetat, metansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat,
10 citrat, maleat, fumarat, laktat og lignende organiske salter.

Saltet av karboksylgruppen kan enten være et uorganisk eller et organisk salt, og eksempler derpå inkluderer litiumsalt, natriumsalt, kaliumsalt og lignende alkalimetallsalter,
15 magnesiumsalt, kalsiumsalt og lignende jordalkalimetallsalter, ammoniumsalt eller trietylaminsalt, N-metylglukaminsalt, tris-(hydroksylmetyl)aminometansalt og lignende.

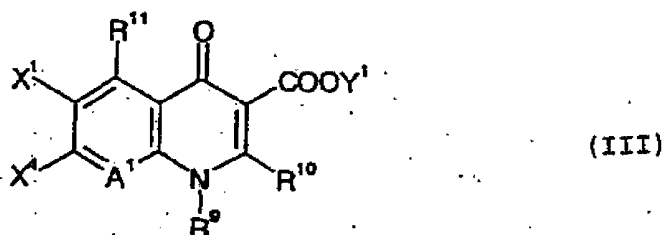
Denne frie form, syreaddisjonssalter og salter av karboksylgruppen til forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan også være
20 tilstede som hydrater.

På den annen side er et kinolonderivat hvis karboksylsyreenhet er en ester anvendbart som et syntesemellomprodukt
25 eller en prodrug. Alkylestere, benzylestere, alkoksyalkylestere, fenylalkylestere og fenylestere er for eksempel anvendbare som syntesemellomprodukter.

Esteren for anvendelse som en prodrug er også en ester som er
30 lett hydrolyserbar i kroppen og danner den frie form av karboksylsyre, og eksempler derpå inkluderer acetoksymetylester, pivaloyloksymetylester, etoksykarbonylester, cholinester, dimetylaminometylester, 5-indanylester, ftalidinylester og 5-alkyl-2-okso-1,3-dioksol-4-ylmetylester, 3-acetoksy-2-
35 oksobutylester eller lignende oksoalkylester.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen representert ved formel (I) kan fremstilles ved forskjellige metoder, og, i et fore-

trukket eksempel, kan den for eksempel fremstilles ved at en forbindelse representert ved formel (III):



10

[hvor X¹ er en substituent som fungerer som en utgående gruppe, slik som et fluoratom, kloratom, bromatom, en substituert eller usubstituert fenylsulfonylgruppe eller en substituert eller usubstituert alkylsulfonylgruppe med fra 1

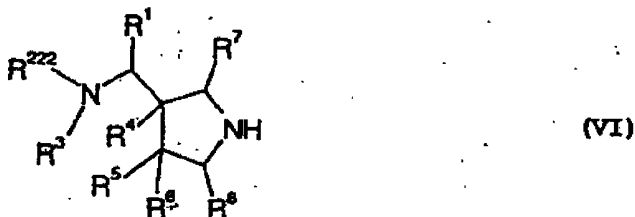
15

til 3 karbonatomer, Y¹ er den Y som er definert i formel (I) eller er en borholdig gruppe representert ved formel (IV):



20

(hvor hver av Y¹¹ og Y¹² er et fluoratom eller en alkylkarbonyloksygruppe med fra 2 til 4 karbonatomer), og R⁹, R¹⁰, R¹¹, A¹ og X¹ er som definert i formelen (I)], reageres med en forbindelse representert ved den etterfølgende formel (VI):



35

[hvor R²²² er den samme som R² definert i formelen (I) eller er en beskyttelsesgruppe for en aminogruppe, og R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ og R⁸ er som definert i formel (I)] eller et addisjonssalt derav.

Reaksjonen kan gjennomføres ved eventuelt anvendelse av et løsningsmiddel. Løsningsmiddelet for anvendelse i reaksjonen kan være et hvilket som helst løsningsmiddel som er inert

under reaksjonsbetingelsene, og eksempler derpå inkluderer dimetylsulfoksyd, pyridin, acetonitril, etanol, kloroform, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, tetrahydrofuran, vann og 3-metoksybutanol eller en blanding derav.

5

Det er ønskelig å gjennomføre reaksjonen i nærvær av en syre-reseptor slik som en uorganisk base eller en organisk base, og eksempler derpå inkluderer et alkalimetall- eller jord-alkalimetallkarbonat eller -bikarbonat eller trietylamin, pyridin, 1,8-diazabicykloundecen, N,N-diisopropyletylamin og lignende organiske basiske forbindelser.

10

Reaksjonen kan generelt gjennomføres ved en temperatur fra romtemperatur til 200°C, foretrukket fra 25 til 150°C.

15

Reaksjonen gjennomføres i en periode fra 30 minutter til 48 timer og er generelt ferdig etter omtrent 30 minutter til 2 timer.

Som beskyttelsesgruppen for en aminogruppe kan en hvilken som helst beskyttelsesgruppe som er generelt anvendt innen dette området benyttes, og eksempler derpå inkluderer tert-butoksykarbonylgruppe, 2,2,2-trikloretoksykarbonylgruppe og lignende (substituerte) alkoksykarbonylgrupper, benzyloksykarbonylgruppe, para-metoksybenzyloksykarbonylgruppe, para-nitrobenzyloksykarbonylgruppe og lignende (substituerte) aralkyloksykarbonylgrupper, acetylgruppe, metoksyacetylgruppe, trifluoracetylgruppe, kloracetylgruppe, pivaloylgruppe, formylgruppe, benzoylgruppe og lignende (substituerte) acylgrupper, tert-butylgruppe, benzylgruppe, para-nitrobenzylgruppe, para-metoksybenzylgruppe, trifenylmetylgruppe og lignende (substituerte) alkylgrupper eller (substituerte) aralkylgrupper, metoksymetylgruppe, tert-butoksymetylgruppe, tetrahydropyranylgruppe, 2,2,2-trikloretoksymetylgruppe og lignende (substituerte) etere, og trimetylsilylgruppe, isopropyldimetylsilylgruppe, tert-butyldimetylsilylgruppe, tribenzylsilylgruppe, tert-butyldifenylsilylgruppe og lignende (alkyl og/eller aralkyl)-substituerte silylgrupper.

20

25

30

35

Når Y^1 er en struktur med formel (IV), kan omdannelsen derav til den tilsvarende karboksylsyre gjennomføres ved at forbindelsen (III) tillates å reagere med forbindelsen (VI) og med behandling derav under en sur eller basisk betingelse.

5

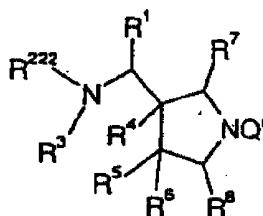
I tillegg, når avbeskyttelse er nødvendig, kan forbindelsen av interesse som representert ved formel (I) oppnås ved å fjerne beskyttelsesgruppen under betingelser som er egnet for beskyttelsesgruppen.

10

Forbindelsen med formel (VI) kan fremstilles ved hjelp av forskjellige metoder og den kan for eksempel syntetiseres ved hjelp av en metode som er vist i referanseeksemplene som et foretrukket eksempel, skjønt ikke spesielt begrenset dertil.

15

Forbindelsen med formel (VI) kan dannes ved å fjerne Q' fra en forbindelse representert ved den etterfølgende formel



25 [hvor R^{222} er den samme som R^2 som definert i formel (I) eller representerer en beskyttelsesgruppe for en aminogruppe, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som definert i formel (I), Q' er en beskyttelsesgruppe for en aminogruppe, hvor beskyttelsesgruppen for en aminogruppe kan velges fra
30 gruppen bestående av en (substituert) alkoksykarbonylgruppe, en (substituert) aralkyloksykarbonylgruppe, en (substituert) acylgruppe, en (substituert) alkylgruppe, en (substituert) aralkylgruppe og substituerte silylgrupper].

35

Forbindelsen beskrevet over kan være tilstede som et salt derav, et hydrat derav eller et hydrat av saltet. Som eksempler på syreaddisjonssaltet kan et uorganisk salt og et organisk salt nevnes. Illustrerende eksempler derpå inkluderer hydroklorid, sulfat, hydrobromid, hydrojodid, fosfat og

lignende uorganiske salter, eller metansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat (sulfonsyresalter), acetat, citrat, maleat, fumarat, laktat (karboksylsyresalter) og lignende organiske salter.

5

Når R^{222} og Q' er beskyttelsesgrupper for en aminogruppe kan de være like eller forskjellige fra hverandre, men det er passende for fremstilling av en forbindelse (I) at hver fjernes under forskjellige reaksjonsbetingelser.

10

Som R^{222} og Q' som er beskyttelsesgrupper for en aminogruppe, kan det etterfølgende eksemplifiseres. De er en (substituert) alkoksykarbonylgruppe, en (substituert) aralkyloksykarbonylgruppe, en (substituert) acylgruppe, en (substituert) alkylgruppe, en (substituert) aralkylgruppe og substituerte silylgrupper.

15

Illustrerende eksempler derav inkluderer tert-butoksykarbonylgruppe, 2,2,2-trikloretoksykarbonylgruppe og lignende (substituerte) alkoksykarbonylgrupper, benzyloksykarbonylgruppe, para-metoksybenzyloksykarbonylgruppe, para-nitrobenzyloksykarbonylgruppe og lignende (substituerte) aralkyloksykarbonylgrupper, acetylgruppe, metoksyacetylgruppe, trifluoracetylgruppe, kloracetylgruppe, pivaloylgruppe, formylgruppe, benzoylgruppe og lignende (substituerte) acylgrupper, tert-butylgruppe, benzylgruppe, para-nitrobenzylgruppe, para-metoksybenzylgruppe, trifenylmetylgruppe og lignende (substituerte) alkylgrupper eller (substituerte) aralkylgrupper, metoksymetylgruppe, tert-butoksymetylgruppe, tetrahydro-pyranylgruppe, 2,2,2-trikloretoksymetylgruppe og lignende (substituerte) etere, og trimetylsilylgruppe, isopropyl-dimetylsilylgruppe, tert-butyldimetylsilylgruppe, tribenzylsilylgruppe, tert-butyldifenylsilylgruppe og lignende substituerte silylgrupper.

20

25

30

35

Når forbindelse (I) fremstilles ved anvendelse av ovennevnte forbindelse med Q' som en beskyttelsesgruppe, er det nødvendig å gjennomføre reaksjonen ved å fjerne beskyttelsesgruppen Q' . I det tilfellet kan reaksjon derav med forbind-

elsen (III) generelt gjennomføres i en omgang, eller reaksjonen kan gjennomføres etter først isolering av forbindelsen (VI) ved å fjerne beskyttelsesgruppen.

- 5 Cis-2-fluorcyklopropylamin som består av en enkelt isomer, som er ønskelig for syntesen av forbindelsen med formel (I) som består av en enkelt isomer, kan for eksempel syntetiseres ved metoden beskrevet i JP-A-2-231475 (betegnelsen "JP-A" som anvendt heri betyr en "unexamined published Japanese patent application"). Syntese av forbindelsen med formel (I) som
10 består av en enkelt isomer ved anvendelse av et optisk aktivt cis-2-fluorcyklopropylaminderivat oppnådd på denne måte som materialet kan gjennomføres i overensstemmelse med metoden beskrevet for eksempel i JP-A-2-231475.

15

Da forbindelsen ifølge oppfinnelsen har potente antibakterielle virkninger, kan den anvendes som medikament for anvendelse i mennesker, dyr og fisk eller som conserveringsmidler for jordbrukskjemikalier og næringsmidler.

20

Når forbindelsen ifølge oppfinnelsen anvendes som et medikament for mennesker, er dosen innen et område fra 50 mg til 1 g, foretrukket fra 100 mg til 500 mg pr. døgn pr. voksent individ.

25

- Dosen derav ved bruk i dyr varierer også avhengig av formålet for administrering derav (behandling eller forebygging), type og størrelse av hvert dyr som skal behandles og type og grad av hver infiserte patogeniske bakterie, men er generelt innen
30 området fra 1 mg til 200 mg, foretrukket fra 5 mg til 100 mg pr. 1 kg kroppsvekt for hvert dyr som en daglig dose.

35

Den daglige dose administreres en gang pr. døgn eller ved å oppdele denne i 2 til 4 doser pr. døgn. Alt ettersom anledningen krever, kan den daglige dose overskride det ovennevnte område.

Da forbindelsen ifølge oppfinnelsen er aktiv mot en rekke mikroorganismer som bevirker forskjellige infeksjonssyk-

dommer, kan den behandle, forebygge eller lindre sykdommer som induisert ved disse patogenene.

Som bakterier eller bakterioide mikroorganismer hvorpå forbindelse ifølge oppfinnelsen er effektiv, kan slekten *Staphylococcus*, *Streptococcus pyogenes*, hemolytisk streptococci, enterococcus, pneumococcus, slekten *Peptostreptococcus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, slektene *Citrobacter*, slekten *Shigella*, *Klebsiella pneumoniae*, slektene *Enterobacter*, slekten *Serratia*, slekten *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, slekten *Acinetobacter*, slekten *Campylobacter*, *Chlamydia trachomatis* og lignende eksemplifiseres.

Som sykdommer som induseres ved disse patogener, kan follikulitt, furunkel, karbunkel, erysipelas, flegmon, lymfangitt, felon, subkutan abscess, hidradenitt, acne conglobata, infeksjons aterom, perirektal abscess, mastitt, superfisielle sekundære infeksjoner etter skade, brannskade, operasjonssår og lignende, faryngitt, akutt bronkitt, tonsilitt, kronisk bronkitt, bronkiektasi, diffus bronkiolitt, sekundær infeksjon fra kronisk respirasjonssykdom, pneumoni, pyelonefritt, cystitt, prostatitt, epididymitt, gonokokk-uretritt, ikke-spesifikke uretritt, kolecystitt, kolangitt, basillær dysenteri, enteritt, uterin-adneksitt, intrauterin infeksjon, bartolinitt, blefaritt, hordeolum, dakryocystitt, tarsadenitt, korneal ulcus, otitis media, sinusitt, periodontitt, perikoronitt, kjeveinfeksjon, peritonitt, endokarditt, sepsis, meningitt, hudinfeksjon og lignende eksemplifiseres.

Den er også effektiv mot forskjellige mikroorganismer som bevirker infeksjonssykdommer i dyr, slik som slekten *Escherichia*, slekten *Salmonella*, slekten *Pasteruella*, slekten *Haemophilus*, slekten *Bordetella*, slekten *Staphylococcus*, slekten *Mycoplasma* og lignende.

Illustrerende eksempler på slike sykdommer inkluderer colibacillosis, pullorum-sykdom, aviær paratyfoid, aviær kolera, infeksjons coryza, staphylococcosis, mykoplasma-

infeksjon og lignende i tilfellet av fugler, colibacillosis, salmonellosis, pasteurellosis, haemophilus infeksjon, atrofisk rhinitt, eksudativ epidermis, mykoplasmainfeksjon og lignende i tilfellet av griser, colibacillosis, salmonellosis, blødende sepsis, hykoplasmainfeksjon, bovin pleuropneumoni, bovin mastitt og lignende i tilfellet av kveg, colisepsis, salmonellainfeksjon, blødende sepsis, uterinempyema, cystitt og lignende i tilfellet av hunder, og eksudativ plevritt, cystitt, kronisk rhinitt, haemophilus infeksjon, kattungediaré, mykoplasmainfeksjon og lignende i tilfellet av katter.

Det antibakterielle preparat som omfatter forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved å velge et passende preparat avhengig av hver administreringsmetode og ved anvendelse av generelt anvendte ulike fremstillingsmetoder. Med hensyn til doseringsformen for det antibakterielle preparat som anvender forbindelsen ifølge oppfinnelsen som dets hovedmiddel, kan tabletter, pulvere, granuler, kapsler, oppløsninger, siruper, eliksirer, oljeaktige eller vandige suspensjoner og lignende nevnes som eksempler på orale preparater. Med hensyn til injeksjoner kan et stabiliseringsmiddel, et antiseptisk middel og et solubiliseringsmiddel anvendes i preparatet, eller en oppløsning som inneholder disse hjelpestoffer kan være inneholdt i en beholder og omdannet til et fast preparat ved frysetørking eller lignende metoder for å gjenoppløses ved bruk. I tillegg kan en enkelt dose være inneholdt i en enkelt beholder eller multiple doser kan være inneholdt i den samme beholder.

30

Oppløsninger, suspensjoner, emulsjoner, salver, geler, kremer, lotioner, sprayer og lignende kan angis som eksempler på preparater for ekstern bruk.

35

Faste preparater kan inneholde farmasøytisk aksepterbare tilsetningsstoffer sammen med den aktive forbindelse og kan fremstilles ved for eksempel å blande forbindelsen med tilsetningsstoffene som eventuelt er valgt fra fyllstoffer,

ekstendere, bindemidler, desintegrerende midler, solubili-
seringsøkende midler, fuktemidler, smøremidler og lignende.

Som flytende preparater kan oppløsninger, suspensjoner,
5 emulsjoner og lignende angis som eksempler, som kan inneholde
et suspensjonsmiddel, et emulgeringsmiddel og lignende som
tilsetningsstoffer.

Eksempler på metoden for å administrere forbindelsen ifølge
10 oppfinnelsen til dyr inkluderer en metode hvor den admini-
streres direkte oralt eller den blandes med fôret, en metode
hvor den tildannes til en oppløsning og deretter admini-
streres oralt direkte eller ved at den blandes med drikkevann
eller fôr og en metode hvor den administreres ved injeksjon.
15 Som de farmasøytiske preparater for anvendelse i admini-
streringen av forbindelsen ifølge oppfinnelsen til dyr, kan
den eventuelt tildannes til pulvere, fine subtiler, opp-
løslige pulvere, siruper, oppløsninger eller injeksjoner ved
anvendelse av de teknikker som generelt anvendes innen dette
20 området.

Formuleringseksempler for de farmasøytiske preparater er vist
i det etterfølgende.

25

Tabell 1

Formuleringseksempel 1. (kapsler):

30

Forbindelse ifølge oppfinnelsens eksempel 2	100,0 mg
Maisstivelse	23,0 mg
CMC kalsium	22,5 mg
Hydroksymetylcellulose	3,0 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
Totalt	150,0 mg

Formuleringseksempel 2. (oppløsninger):

Forbindelse ifølge oppfinnelsens eksempel 2	1 - 10 g
Eddiksyre eller natriumhydroksyd	0,5 - 2 g
Etyl-para-hydroksybenzoat	0,1 g
Renset vann	88,9 - 98,4 g
Totalt	100 g

Formuleringseksempel 3. (pulvere for anvendelse i
forblanding):

Forbindelse ifølge oppfinnelsens eksempel 2	1 - 10 g
Maisstivelse	98,5 - 89,5 g
Lett silisiumanhydrid	0,5 g
Totalt	100 g

Særlig utførelse av oppfinnelsen

Det etterfølgende beskriver oppfinnelsen som basert på
eksempler ifølge oppfinnelsen og referanseeksempler.

[REFERANSEKSEMPEL 1]

**N-metyl-N-metoksy-1-[1-(R)-fenyletyl]-5-oksopyrrolidin-3-(R)-
karboksamid**

Under isavkjøling ble oksalyklorid (6,54 ml, 0,075 mol) og dimetylformamid (3 dråper) tilsatt til diklormetanoppløsning (200 ml) av 1-[1-(R)-fenyletyl]-5-oksopyrrolidin-3-(R)-karboksylsyre (11,66 g, 0,05 mol) og omrørt over natten ved romtemperatur. Etter avdamping av løsningsmiddelet under et redusert trykk ble toluen (100 ml) tilsatt og løsningsmiddelet ble igjen avdampet under et redusert trykk. Resten ble blandet med diklormetan (200 ml) og N,O-metylhydroksylaminhydroklorid (5,47 g, 0,055 mol), og en diklormetanoppløsning (50 ml) av trietylamin (17,4 ml, 0,125 mol) ble

tilsatt dråpevis til blandingen som ble omrørt under isavkjøling i løpet av 15 minutter. Blandingen ble omrørt med isavkjøling i 30 minutter og deretter omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsoppløsningen ble vasket med 10% vandig sitronsyreoppløsning (100 ml), vann (100 ml) og en mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning (100 ml) i denne rekkefølge og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med et kloroform:metanolsystem fra (50:1) til (20:1), ble 11,32 g (82%) av tittelforbindelsen oppnådd som en brun olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (3 H, d, J = 6.84 Hz), 2.65 (1 H, dd, J = 9.77, 7.09 Hz), 2.77 (1 H, dd, J = 8.79, 7.09 Hz), 3.12 - 3.18 (1 H, m), 3.20 (3 H, s), 3.37 - 3.48 (1 H, m), 3.55 - 3.64 (1 H, m), 3.65 (3 H, s), 5.50 (1 H, q, J = 6.84 Hz), 7.28 - 7.37 (5 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 2]

4-(R)-fenylkarbonyl-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon

I en nitrogen atmosfære ble fenylmagnesiumbromid (3 mol/l dietyleteroppløsning, 15 ml) tilsatt dråpevis til tetrahydrofuranoppløsning (50 ml) av N-metyl-N-metoksy-1-[1-(R)-fenyletyl]-5-oksopyrrolidin-3-(R)-karboksamid (2,49 g, 9,0 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 1 mol/l saltsyre (50 ml) under isavkjøling og deretter ekstrahert med etylacetat (8 ml x 2). Det organiske lag ble vasket med mettet saltoppløsning (100 ml) og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med n-heksan:etylacetat (1:1), ble 2,36 g (89%) av tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.55 (3 H, d, J = 6.83 Hz), 2.79 (1 H, dd, J = 17.09, 9.77 Hz), 2.81 (1 H, dd, J = 17.09, 7.81 Hz), 3.23 (1 H, dd, J = 9.76, 8.79 Hz), 3.71 (1 H, dd, J = 9.76, 6.35 Hz), 3.97 - 4.05 (1 H, m), 5.54 (1 H, q, J = 6.83 Hz), 7.27 - 7.38 (5 H, m), 7.42 - 7.50 (2 H, m), 7.55 - 7.61 (1 H, m), 7.88 - 7.90 (2 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 3]

4-(R)-[1-hydroksy-1-fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

Under isavkjøling ble natriumborhydrid (280 mg) tilsatt til en vannfri etanol (40 ml) oppløsning av 4-(R)-fenylkarbonyl-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon (2,17 g, 7,40 mmol), og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 1 time. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 10% sitronsyre (50 ml) under isavkjøling og deretter ble etanol avdampet under et redusert trykk. Resten ble ekstrahert med kloroform (80 ml x 2) og det organiske lag ble vasket med mettet saltoppløsning (100 ml) og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med n-heksan:etylacetat (1:3) til etylacetat (100%), ble henholdsvis 892 mg (41%) av lavpolaritets-tittelforbindelsen [F1] og deretter 1,163 g (53%) av høypolaritets-tittelforbindelsen [F2] oppnådd, hver som en lysegul olje.

[F1]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (3 H, d, J = 6.84 Hz), 2.03 - 2.14 (2 H, m), 2.44 - 2.54 (1 H, m), 3.05 - 3.09 (1 H, m), 3.36 - 3.40 (1 H, m), 3.47 (1 H, brs), 4.45 (1 H, d, J = 7.81 Hz), 5.38 (1H, q, J = 6.84 Hz), 7.22 - 7.31 (10 H, m).

[F2]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (3 H, d, J = 7.32 Hz), 2.26 - 2.32 (1 H, m), 2.40 - 2.55 (2 H, m), 2.73 - 2.77 (1 H, m), 3.00 - 3.04 (1 H, m), 4.32 (1 H, brs), 4.42 (1 H, d, J = 6.8 Hz), 5.33 (1 H, q, J = 7.32 Hz), 7.15 - 7.27 (10 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 4]

4-(R)-[1-azido-1-fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

Under isavkjøling ble trietylamin (0,46 ml) og metansulfonyl-klorid (217 µl, 2,80 mmol) tilsatt til en diklormetan (10 ml) oppløsning av 4-(R)-[1-hydroksy-1-fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (738 mg, 2,50 mmol) og blandingen ble deretter omrørt ved den samme temperatur i 1 time. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 10% sitronsyre (20 ml) under isavkjøling og ekstrahert med kloroform (30 ml x 2). Det organiske lag ble vasket med mettet saltoppløsning (100 ml) og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble oppløst i N,N-dimetylformamid (10 ml), blandet med natriumazid (488 mg, 7,50 mmol) og deretter oppvarmet ved 60°C i 1,5 timer. Etter spontan avkjøling ble reaksjonsoppløsningen blandet med vann (50 ml) og ekstrahert med etylacetat (70 ml x 3) og det organiske lag ble vasket med mettet saltoppløsning (150 ml) og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med n-heksan:etylacetat (3:2) ble 701 mg (87%) av tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs olje.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 4-(R)-[1-hydroksy-1-fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (77%).

[F1]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (3 H, d, J = 7.32 Hz), 2.53 - 2.66 (3 H, m), 2.82 (1 H, dd, J = 9.76, 7.81 Hz), 2.94 (1 H, dd, J = 9.76, 5.86 Hz), 4.37 (1 H, d, J = 7.81 Hz), 5.47 (1 H, q, J = 7.32 Hz), 7.21 - 7.42 (10 H, m).

[F2]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (3 H, d, J = 7.33 Hz), 2.14 (1 H, dd, J = 17.09, 7.81 Hz), 2.26 (1 H, dd, J = 17.09, 8.78 Hz), 2.55 - 2.65 (1 H, m), 3.14 (1 H, dd, J = 10.26, 7.81 Hz), 3.32 (1 H, dd, J = 10.26, 6.34 Hz), 4.36 (1 H, d, J = 9.28 Hz), 5.49 (1 H, q, J = 7.33 Hz), 7.26 - 7.43 (10 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 5]

4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

En etanol (30 ml) oppløsning av 4-(R)-[1-azido-1-fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (641 mg, 2,0 mmol) ble blandet med 10% palladium-karbon katalysator (53,8% fuktighet, 600 mg), og katalytisk hydrogenering ble gjennomført ved romtemperatur i 6 timer under ordinært trykk. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk. Resten ble oppløst i diklormetan (20 ml), blandet med di-tert-butyldikarbonat (655 mg) og trietylamin (560 µl) og deretter omrørt ved romtemperatur i 13 timer. Kloroform (50 ml) ble tilsatt til reaksjonsoppløsningen, denne ble vasket med 10% sitronsyre (8 ml) og vann (8 ml), og det oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved å eluere med et n-heksan:etylacetatsystem av fra (1:1) til (2:3), ble 629 mg (80%) av tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs olje.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 4-(R)-[1-azido-1-fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (76%).

[F1]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (9 H, s), 1.46 (3 H, d, J = 7.32 Hz), 2.47 - 2.76 (3 H, m), 2.76 - 2.89 (1 H, m), 2.95 - 3.08 (1 H, m), 4.62 - 4.73 (1 H, m), 4.99 - 5.11 (1 H, m), 5.47 (1 H, q, J = 7.32 Hz), 7.20 - 7.34 (10 H, m).

[F2]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (9 H, s), 1.51 (3 H, d, J = 7.32 Hz), 2.08 - 2.26 (2 H, m), 2.52 - 2.65 (1 H, m), 3.06 - 3.18 (1 H, m), 3.24 - 3.32 (1 H, m), 4.52 - 4.66 (1 H, m), 5.01 - 5.11 (1 H, m), 5.47 (1 H, q, J = 7.32 Hz), 7.19 - 7.35 (10 H, m).

[REFERANSEEKSEMPEL 6]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]pyrrolidin [F1]

I en nitrogen atmosfære ble 1 M boran-tetrahydrofurankompleks (4,6 ml) tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuran (10 ml)

oppløsning av 4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (600 mg, 1,52 mmol) under isavkjøling, og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 13 timer. Etter avdamping av løsningsmiddelet under et redusert trykk ble den oppnådde rest blandet med 80% vannholdig etanol (15 ml) og trietylamin (3 ml) og oppvarmet med tilbaketilbake i 5 timer. Etter spontan avkjøling ble løsningsmiddelet avdampet under et redusert trykk og kloroform (30 ml) ble tilsatt til den oppnådde rest. Denne ble vasket med vann (10 ml) og mettet saltoppløsning (10 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved å eluere med kloroform:metanol (20:1) ble 510 mg (88%) av tittelforbindelsen oppnådd som fargeløse krystaller.

Den samme reaksjon ble gjennomført med hensyn til 4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (86%).

[F1]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.34 (3 H, d, J = 6.35 Hz), 1.47 (9 H, s), 1.60 - 1.78 (2 H, m), 2.18 - 2.39 (3 H, m), 2.42 - 2.54 (1 H, m), 2.83 - 2.95 (1 H, m), 3.11 (1 H, q, J = 6.35 Hz), 4.47 - 4.57 (1 H, m), 6.06 - 6.18 (1 H, m), 7.16 - 7.33 (10 H, m).

[F2]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (3 H, d, J = 6.35 Hz), 1.46 (9 H, s), 1.67 - 1.78 (1 H, m), 1.89 - 2.02 (1 H, m), 2.04 - 2.17 (1 H, m), 2.17 - 2.28 (1 H, m), 2.37 - 2.50 (2 H, m), 3.01 - 3.19 (2 H, m), 4.48 - 4.58 (1 H, m), 6.62 - 6.73 (1 H, m), 7.07 - 7.34 (10 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 7]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-fenylmetyl]pyrrolidin [F1]

En etanol (20 ml) oppløsning av 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]pyrrolidin [F1] (495 mg, 1,30 mmol) ble blandet med 10% palladium-karbon katalysator (53,8% fuktighet, 500 mg), og katalytisk hydrogenering ble gjennomført under ordinært trykk i 4 timer ved oppvarming ved en temperatur på 50°C. Ved å filtrere reaksjonsoppløsningen og avdampe løsningsmiddelet under et redusert trykk ble 359 mg (kvantitativt) av den urene tittel-forbindelse oppnådd som fargeløse krystaller. Disse ble anvendt i den påfølgende reaksjon uten rensing.

Den samme reaksjon ble gjennomført med hensyn til 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-pyrrolidin [F2] (kvantitativt).

[EKSEMPEL 1]

5-amino-7-[3-(R)-(1-amino-1-fenylmetyl)-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre [F1]

- 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-fenylmetyl]pyrrolidin [F1] (332 mg, 1,2 mmol) ble tilsatt til en acetonitrilsuspensjon (15 ml) av 5-amino-6,7,8-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-(S)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (316 mg, 1,0 mmol), og blandingen ble oppvarmet med tilbake-løp i 14 timer i nærvær av trietylamin (2 ml). Etter spontan avkjøling ble løsningsmiddelet avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble oppløst i kloroform (50 ml).
- Denne blanding ble vasket med 10% sitronsyre (30 ml x 2) og mettet saltoppløsning (20 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (15 ml) og omrørt ved romtemperatur i 10 minutter.
- Denne saltsyreoppløsning ble vasket med kloroform (20 ml x 3), innstilt til en alkalisk flytende blanding ved å tilsette 30% av en vandig natriumhydroksydoopløsning under isavkjøling og deretter omrørt ved romtemperatur i 1 time. Denne suspensjon ble innstilt til en flytende blanding med pH 7,6 ved tilsetning av konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med kloroform (100 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk. Dette ble rensert ved rekrySTALLISERING fra et etanol-dietyleter-blandet løsningsmiddel for å oppnå 241 mg (51%) av tittel-forbindelsen som lysegule krystaller.

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ: 1.28 - 1.43 (2 H, m), 1.53 - 1.66 (1 H, m), 2.16 - 2.28 (1 H, m), 2.31 - 2.42 (1 H, m), 2.86 - 2.96 (1 H, m), 3.09 - 3.20 (1 H, m), 3.39 - 3.50 (2 H, m), 3.58 - 3.70 (2 H, m), 4.64 - 4.71 (0.5 H, m), 4.78 - 4.96 (0.5 H, m), 7.27 - 7.40 (5 H, m), 8.10 (1 H, s).

Smp.: 111,8 - 114,3°C (spalting)

Elementæranalyse for $C_{24}H_{23}F_3N_4O_3 \cdot 0,25 H_2O$

Beregnet: C, 60,44, H, 4,97, N, 11,75.

Funnet: C, 60,31, H, 4,92, N, 11,74.

5 [EKSEMPEL 2]

5-amino-7-[3-(R)-(1-amino-1-fenylmetyl)-1-pyrrolidiny]-6,8-difluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre [F2]

10

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-fenylmetyl]pyrrolidin [F2] (332 mg, 1,2 mmol) ble tilsatt til en acetonitril-suspensjon (15 ml) av 5-amino-6,7,8-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-(S)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (316 mg, 1,0 mmol), og blandingen ble deretter oppvarmet med 15 tilbakeløp i 14 timer i nærvær av trietylamin (2 ml). Etter spontan avkjøling ble løsningsmiddelet avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble oppløst i kloroform (50 ml). Denne ble vasket med 10% sitronsyre (30 ml x 2) og 20 mettet saltoppløsning (20 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (15 ml) og omrørt ved romtemperatur i 10 minutter. Denne saltsyreoppløsning ble vasket med kloroform 25 (20 ml x 3), innstilt til en alkalisk flytende blanding ved tilsetning av en 30% vandig natriumhydroksydoppløsning under isavkjøling og deretter omrørt ved romtemperatur i 1 time. Denne suspensjon ble innstilt til en flytende blanding med pH 7,6 ved tilsetning av konsentrert saltsyre og 1 mol/l salt- 30 syre og deretter ekstrahert med kloroform (100 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk. Dette ble rensset ved rekrySTALLISERING fra et etanol-dietyleter blandet løsningsmiddel for å oppnå 388 mg (82%) av 35 tittelforbindelsen som lysegule krystaller.

1H -NMR (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ : 1.19 - 1.58 (5 H, m), 2.27 - 2.43

(1 H, m), 3.27 - 3.41 (1 H, m), 3.46 - 3.74 (4 H, m), 4.71 - 5.12 (1

H, m), 7.21 - 7.41 (5 H, m), 8.18 (1 H, s).

Smp.: 202,3 - 205,1°C (spalting).

Elementæranalyse for $C_{24}H_{23}F_3N_4O_3 \cdot 0,25 H_2O$

Beregnet: C, 60,44, H, 4,97, N, 11,75.

Funnet: C, 60,31, H, 4,89, N, 11,84.

5

[EKSEMPEL 3]

7-[3-(R)-(1-amino-1-fenylmetyl)-1-pyrrolidiny1]-6-fluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-8-metoksy-4-oksokinolin-3-karboksylsyre [F2]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-fenylmetyl]pyrrolidin [F2] (304 mg, 1,1 mmol) og trietylamin (0,42 ml) ble tilsatt til en dimetylsulfoksyd (3 ml) oppløsning av 6,7-difluor-1-
 15 [2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-8-metoksy-4-oksokinolin-3-karboksylsyre BF_2 chelat (325 mg, 0,9 mmol), og blandingen ble omrørt ved 30°C i 19 timer. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble blandet med 80% vannholdig etanol (10 ml) og trietylamin
 20 (2 ml) og oppvarmet med tilbaketilbake i 3 timer. Etter spontan avkjøling ble løsningsmiddelet avdampet og den oppnådde rest ble blandet med kloroform (50 ml), vasket med 10% sitronsyre (40 ml x 2) og vann (50 ml) og tørket over natriumsulfat, og deretter ble løsningsmiddelet avdampet. Den oppnådde rest
 25 ble blandet med konsentrert saltsyre (10 ml) og omrørt ved romtemperatur i 10 minutter, og deretter ble det oppnådde vannholdige lag vasket med kloroform (20 ml x 3) og gjort alkalisk ved tilsetning av en 30% vandig natriumhydroksyd-oppløsning under isavkjøling. Denne ble innstilt til en
 30 flytende blanding med pH 7,6 ved å tilsette konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med kloroform (80 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk. Dette ble renset ved rekrySTALLISERING fra etanol for å oppnå 294 mg (70%) av tittelforbindelsen som lysegule krystaller.

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ: 1.23 - 1.61 (5 H, m), 2.42 - 2.57 (1 H, m), 3.32 - 3.44 (1 H, m), 3.51 (3 H, s), 3.54 - 3.64 (1 H, m), 3.69 - 3.79 (2 H, m), 3.93 - 4.03 (1 H, m), 4.85 - 4.93 (0.5 H, m), 4.99 - 5.09 (0.5 H, m), 7.26 - 7.44 (5 H, m), 7.65 (1 H, d, J = 14.16 Hz), 8.40 (1 H, s).

Smp.: 141,8 - 144,2°C (spalting)

Elementaranalyse for C₂₅H₂₅F₂N₃O₄ · 0,5 H₂O

Beregnet: C, 62,75, H, 5,48, N, 8,78.

Funnet: C, 63,00, H, 5,35, N, 8,78.

[EKSEMPEL 4]

10 10-[3-(R)-(1-amino-1-fenylmetyl)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-2,3-dihydro-3-(S)-metyl-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benz-oksazin-6-karboksytsyre [F2]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-fenylmetyl]pyrrolidin
 20 [F2] (304 mg, 1,1 mmol) og trietylamin (0,42 ml) ble tilsatt til en dimetylsulfoksyd (3 ml) oppløsning av 9,10-difluor-2,3-dihydro-3-(S)-metyl-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benz-oksazin-6-karboksytsyre BF₂ chelat (296 mg, 0,9 mmol), og blandingen ble omrørt ved 30°C i 19 timer. Løsningsmiddelet
 25 ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble blandet med 80% vannholdig etanol (10 ml) og trietylamin (2 ml) og oppvarmet med tilbaketiløp i 3 timer. Etter spontan avkjøling ble løsningsmiddelet avdampet, den oppnådde rest ble blandet med kloroform (50 ml), vasket med 10% sitronsyre
 30 (40 ml x 2) og vann (50 ml) og tørket over natriumsulfat og deretter ble løsningsmiddelet avdampet. Den oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (10 ml) og omrørt ved romtemperatur i 10 minutter, og deretter ble det oppnådde vannholdige lag vasket med kloroform (20 ml x 3) og gjort
 35 alkalisk ved tilsetning av en 30% vandig natriumhydroksyd-oppløsning under isavkjøling. Dette ble korrigert til en vaskesegenskap med pH 7,6 ved tilsetning av konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med kloroform (80 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble tørket

over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk. Dette ble rensset ved rekrystallisering fra etanol for å oppnå 158 mg (40%) av tittelforbindelsen som lysegule krystaller.

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ: 1.35 - 1.61 (5 H, m), 2.48 - 2.61 (1 H, m), 3.29 - 3.38 (1 H, m), 3.53 - 3.77 (4 H, m), 4.21 - 4.29 (1 H, m), 4.41 - 4.48 (1 H, m), 4.52 - 4.61 (1 H, m), 7.28 - 7.42 (5 H, m), 7.51 (1 H, d, J = 13.18 Hz), 8.32 (1 H, s).

Smp.: 169,3 - 171,0°C (spalting)

Elementaranalyse for: C₂₄H₂₄FN₃O₄ · 0,25 H₂O

Beregnet: C, 65,22, H, 5,59, N, 9,51.

Funnet: C, 65,50, H, 5,50, N, 9,52.

[EKSEMPEL 5]

5-amino-7-[3-(R)-(1-amino-1-fenylmetyl)-1-pyrrolidinyll]-6-fluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-8-metyl-4-oksokinolin-3-karboksylsyre [F2]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-fenylmetyl]pyrrolidin [F2] (414 mg, 1,5 mmol) og trietylamin (2 ml) ble tilsatt til en dimetylsulfoksyd (3 ml) oppløsning av 5-amino-6,7-difluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-8-metyl-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (312 mg, 1,0 mmol), og blandingen ble omrørt ved 130°C i 5 dager i en nitrogen atmosfære.

Løsningsmiddelet ble avdampet og den oppnådde rest ble blandet med kloroform (60 ml); vasket med 10% sitronsyre (40 ml x 2) og tørket og natriumsulfat og deretter ble løsningsmiddelet avdampet. Den oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (10 ml) og omrørt ved romtemperatur i 10 minutter, og deretter ble det oppnådde vannholdige lag vasket med kloroform (30 ml x 3) og gjort alkalisk ved tilsetning av en 30% vandig natriumhydroksyduppløsning under isavkjøling. Dette ble korrigert til en væske-egenskap med pH 7,6 ved tilsetning av konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med kloroform (80 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble tørket over natriumsulfat, løsningsmiddelet

ble avdampet og den oppnådde rest ble anvendt for preparativ TLC. Den ble underkastet separasjon og rensing ved utvikling med det nedre lag av kloroform:metanol:vann = 7:3:1, for dermed å oppnå 148 mg (32%) av den urene tittelforbindelsen.

- 5 Denne ble rensset ved rekrySTALLISERING fra et etanol-heksan blandet løsningsmiddel til å gi 79 mg (17%) av tittelforbindelsen som lysegule krystaller.

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ: 0.90 - 1.09 (2 H, m), 1.22 - 1.51 (3 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.34 - 2.49 (1 H, m), 2.99 - 3.09 (1 H, m), 3.35 - 3.46 (1 H, m), 3.46 - 3.62 (1 H, m), 3.62 - 3.73 (1 H, m), 3.78 - 3.89 (1 H, m), 4.79 - 4.88 (0.5 H, m), 4.94 - 5.04 (0.5 H, m), 7.22 - 7.41 (5 H, m), 8.26 (1 H, s).

- 15 Smp.: 179,4 - 183,6°C (spalting)

Elementaranalyse for: C₂₅H₂₆F₂N₄O₃

Beregnet: C, 64,09, H, 5,59, N, 11,96.

Funnet: C, 63,91, H, 5,40, N, 11,96.

- 20 [EKSEMPEL 6]

7-[3-(R)-(1-amino-1-fenylmetyl)-1-pyrrolidinyl]-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-8-metoksy-4-oksokinolin-3-karboksylsyre [F2]

25

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-fenylmetyl]pyrrolidin [F2] (304 mg, 1,1 mmol) og trietylamin (1 ml) ble tilsatt til en dimetylsulfoksyd (5 ml) oppløsning av 7-fluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-8-metoksy-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (266 mg, 0,9 mmol), og blandingen ble omrørt ved 100°C i 14 timer. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble blandet med kloroform (50 ml), vasket med 10% sitronsyre (40 ml x 2) og vann (50 ml) og tørket over natriumsulfat og deretter ble løsnings- middelet avdampet. Den oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (10 ml) og omrørt ved romtemperatur i 10 minutter, og deretter ble det oppnådde vannholdige lag vasket med kloroform (20 ml x 3) og gjort alkalisk med en 30% vandig natriumhydroksydoppløsning under isavkjøling. Dette ble

35

korrigert til en væske-egenskap som pH 7,2 ved tilsetning av konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med kloroform (80 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk. Dette ble renset ved rekrySTALLISERING fra et etanol-heksan blandet løsningsmiddel til å gi 274 mg (67%) av tittelforbindelsen som lysegule krystaller.

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ: 1.25 - 1.67 (4 H, m), 2.48 - 2.61

(1 H, m), 3.30 - 3.49 (3 H, m), 3.49 (3 H, s), 3.61 - 3.71 (1 H, m), 3.71 - 3.79 (1 H, m), 3.94 - 4.02 (1 H, m), 4.88 - 4.94 (0.5 H, m), 5.03 - 5.10 (0.5 H, m), 7.00 (1 H, d, J = 9.28 Hz), 7.31 - 7.43 (5 H, m), 7.92 (1 H, d, J = 9.28 Hz), 8.39 (1 H, s).

Smp.: 116,8 - 120,4°C (spalting)

Elementæranalyse for: C₂₅H₂₆FN₃O₄ · 0,25 H₂O

Beregnet: C, 65,85, H, 5,86, N, 9,21.

Funnet: C, 66,14, H, 5,80, N, 9,18.

20 [REFERANSEKSEMPEL 8]

4-(R)-(2-metoksy)fenylkarbonyl-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon

I en nitrogen atmosfære ble 1 mol/l 2-metoksyfenylmagnesiumbromid (38 ml) fremstilt fra 2-bromanisol tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuranoppløsning (50 ml) av N-metyl-N-metoksy-1-[1-(R)-fenyletyl]-5-oksopyrrolidin-3-karboksamid (6,20 g, 22,4 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 1 mol/l saltsyre (40 ml) under isavkjøling og deretter ekstrahert med etylacetat (80 ml x 2). Det organiske lag ble vasket med mettett saltoppløsning (100 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagel-

kolonnekromatografi. Ved å eluere med et n-heksan:etylacetatsystem på fra (1:2) til (1:3) ble 2,45 g (33%) av tittel-forbindelsen oppnådd som en lysegul olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (3 H, d, J = 6.84 Hz), 2.73 (2 H, d, J = 8.30 Hz), 3.18 (1 H, dd, J = 8.79, 9.77 Hz), 3.66 (1 H, dd, J = 6.34, 9.77 Hz), 3.82 (3 H, s), 4.04 (1 H, dd, J = 6.34, 8.79 Hz), 5.51 (1 H, q, J = 6.84 Hz), 6.94 (1 H, d, J = 8.30 Hz), 7.00 - 7.04 (1 H, m), 7.27 - 7.38 (5 H, m), 7.47 - 7.51 (1 H, m), 7.68 - 7.70 (1 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 9]

4- (R) - [1-azido-1- (2-metoksy) fenylmetyl] -1- [1- (R) - fenyletyl] - 2-pyrrolidon [F1], [F2]

Under isavkjøling ble natriumborhydrid (150 mg) tilsatt til en etanol (30 ml) oppløsning av 4- (R) - (2-metoksy) fenylkarbonyl-1- [1- (R) - fenyletyl] -2-pyrrolidon (2,45 g, 7,57 mmol), og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 20 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med vann (30 ml), omrørt ved romtemperatur i 30 minutter og deretter ekstrahert med kloroform (80 ml x 3). Det organiske lag ble vasket med mettet saltoppløsning (100 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved å eluere med 2% metanol-klor ble 1,97 g (6,05 mmol) av et syntese mellomprodukt 4- (R) - [1- (2-metoksy) fenyl-1-hydroksymetyl] -1- [1- (R) - fenyletyl] -2-pyrrolidon oppnådd som en fargeløs olje (1:1 blanding av isomerer). Dette ble omdannet til en diklormetan (35 ml) oppløsning, blandet med metansulfonylchlorid (900 ml, 7,87 mmol) og trietylamin (1,8 ml) og deretter omrørt ved romtemperatur i 50 timer. Reaksjonsoppløsningen ble vasket med vann (30 ml) og mettet saltoppløsning (50 ml), det organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og deretter ble løsningsmiddelet avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i N,N-dimetylformamid (40 ml), blandet med natriumazid (2,11 g) og deretter oppvarmet ved 80°C i 13 timer. Etter spontan avkjøling ble reaksjonsoppløsningen blandet med vann (50 ml) og ekstrahert med etylacetat (70 ml x 3), og det oppnådde organiske lag ble vasket med mettet saltoppløsning (150 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsnings-

middelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med n-heksan:etylacetat (2:1), ble 621 mg (29%) av lavpolaritets-tittelforbindelsen [F1] og 1,0 g (47%) av høypolaritets-tittelforbindelsen [F2] oppnådd påfølgende, hver som en fargeløs olje.

[F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (3 H, d, J = 6.83 Hz), 2.49 - 2.55 (2 H, m), 2.66 - 2.73 (1 H, m), 2.85 - 2.94 (1 H, m), 2.97 - 3.05 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.95 (1 H, d, J = 7.81 Hz), 5.49 (1 H, q, J = 6.83 Hz), 6.92 (1 H, d, J = 8.30 Hz), 6.97 - 7.01 (1 H, m), 7.23 - 7.34 (7 H, m).

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.55 (3 H, d, J = 6.84 Hz), 2.18 - 2.34 (2 H, m), 2.63 - 2.74 (1 H, m), 3.10 (1 H, dd, J = 8.30, 10.25 Hz), 3.30 (1 H, dd, J = 6.84, 10.25 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.94 (1 H, d, J = 9.28 Hz), 5.49 (1 H, q, J = 6.84 Hz), 6.92 (1 H, d, J = 8.30 Hz), 6.98 - 7.01 (1 H, m), 7.25 - 7.36 (7 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 10]

4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-metoksy)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

En etanol (40 ml) oppløsning av 4-(R)-[1-azido-1-(2-metoksy)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (621 mg, 1,77 mmol) ble blandet med 10% palladium-karbonkatalysator (53,8% fuktighet, 700 mg) for å gjennomføre katalytisk hydrogenering ved romtemperatur i 1 time under ordinært trykk. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert og filtratet ble avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i diklormetan (40 ml), blandet med di-tert-butyldikarbonat (600 mg) og trietylamin (1 ml) og deretter omrørt ved romtemperatur i 15 timer. Reaksjonsoppløsningen ble avdampet under et redusert trykk, den oppnådde rest ble blandet med kloroform (20 ml) og vasket med vann (10 ml) og deretter ble det

organiske lag tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsnings-
 middelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde
 rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi (silikagel,
 20 g). Ved å eluere med n-heksan:etylacetat (1:2) ble 589 mg
 5 (78%) av tittelforbindelsen [F1] oppnådd som fargeløs amorf
 substans.

Den samme reaksjon ble gjennomført med hensyn til 4-(R)-[1-
 azido-1-(2-metoksy)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrro-
 10 lidon [F2] (80%).

[F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (9 H, s), 1.47 (3 H, d, J = 6.84 Hz),
 2.50 - 2.54 (2 H, m), 2.70 - 2.86 (2 H, m), 2.92 - 3.01 (1 H, m), 3.82
 15 (3 H, s), 4.73 - 4.80 (1 H, m), 5.45 - 5.56 (2 H, m), 6.85 - 6.93 (2
 H, m), 7.12 - 7.30 (7 H, m).

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (9 H, s), 1.54 (3 H, d, J = 7.33 Hz),
 20 2.03 - 2.15 (2 H, m), 2.68 - 2.81 (1 H, m), 3.00 - 3.13 (1 H, m), 3.22
 - 3.35 (1 H, m), 3.84 (3 H, s), 4.60 - 4.72 (1 H, m), 5.39 - 5.56 (2
 H, m), 6.79 - 6.96 (2 H, m), 7.05 - 7.38 (7 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 11]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-metoksy)fenylmetyl]-
 1-[1-(R)-fenyletyl]pyrrolidin [F1], [F2]

I en nitrogen atmosfære ble 1M boran-tetrahydrofurankompleks
 (5,5 ml) tilsatt dråpevis til tetrahydrofuran (20 ml) opp-
 løsning av 4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-metoksy)-
 fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (589 mg,
 30 1,39 mmol) under isavkjøling, deretter ble blandingen omrørt
 ved romtemperatur i 17 timer. Etter tilsetning av metanol
 (10 ml) under isavkjøling og påfølgende omrøring ved romtem-
 peratur i 20 minutter ble løsningsmiddelet avdampet under et
 redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i 80% vannfri

etanol (40 ml) og oppvarmet med tilbakeløp i 30 minutter i nærvær av trietylamin (3 ml). Etter spontan avkjøling av reaksjonsoppløsningen ble løsningsmiddelet avdampet under et redusert trykk, kloroform (30 ml) ble tilsatt til den opp-
 5 nådde rest og det oppnådde organiske lag ble vasket med vann (10 ml) og mettet saltoppløsning (10 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved å eluere med 3% metanol-kloro-
 10 form ble 488 mg (86%) av tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs olje.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-metoksy)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (99%).
 15 [F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (3 H, d, J = 6.34 Hz), 1.45 (9 H, s), 1.66 - 1.74 (2 H, m), 2.18 - 2.31 (3 H, m), 2.70 - 2.85 (2 H, m), 3.11
 20 (1 H, q, J = 6.34 Hz), 3.79 (3 H, s), 4.70 (1 H, t, J = 7.32 Hz), 6.17 (1 H, brd, J = 6.35 Hz), 6.80 - 6.91 (2 H, m), 7.17 - 7.33 (7 H, m).

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (3 H, d, J = 6.83 Hz), 1.45 (9 H, s), 1.80 - 1.92 (1 H, m), 2.17 - 2.30 (2 H, m), 2.32 - 2.42 (1 H, m), 2.53
 25 - 2.61 (1 H, m), 2.75 - 2.82 (1 H, m), 2.89 - 2.98 (1 H, m), 3.10 - 3.18 (1 H, m), 3.79 (3 H, s), 4.74 (1 H, t, J = 6.83 Hz), 6.78 (1 H, d, J = 7.81 Hz), 6.97 - 7.35 (8 H, m).
 30

[REFERANSEKSEMPEL 12]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-metoksy)fenylmetyl]pyrrolidin [F1], [F2]

35

En etanol (30 ml) oppløsning av 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-metoksy)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidin [F1] (488 mg, 1,19 mmol) ble blandet med 10% palladium-karbonkatalysator (53,8% fuktighet, 500 mg) og under-

kastet 3 timers katalytisk hydrogenering under ordinært trykk med oppvarming ved 50°C. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert og filtratet ble avdampet under et redusert trykk til å gi 353 mg (97%) av den urene tittelforbindelsen som fargeløse krystaller. Disse ble anvendt i den etterfølgende reaksjon uten rensing.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-metoksy)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidin [F2] (97%).

[EKSEMPEL 7]

5-amino-7-[3-(R)-(1-amino-1-(2-metoksy)fenylmetyl)-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre [F1]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-metoksy)fenylmetyl]-pyrrolidin [F1] (353 mg, 1,15 mmol) ble tilsatt til en acetonitrilsuspensjon (15 ml) av 5-amino-6,7,8-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (316 mg, 1,0 mmol) og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 11 timer i nærvær av trietylamin (3 ml). Etter spontan avkjøling ble løsningsmiddelet i reaksjonsoppløsningen avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble oppløst i kloroform (50 ml). Denne ble vasket med 10% sitronsyre (30 ml x 2) og mettett saltoppløsning (20 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (3 ml) og omrørt ved romtemperatur i 5 minutter. Denne saltsyreoppløsningen ble vasket med kloroform (20 ml x 3), korrigert til en alkalisk vaskesegenskap ved tilsetning av 30% vandig natriumhydroksyddopløsning under isavkjøling og deretter omrørt ved romtemperatur i 1 time. Denne suspensjon ble korrigert til en vaskesegenskap med pH 7,4 ved tilsetning av konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med kloroform (80 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble deretter avdampet under

et redusert trykk for å oppnå 482 mg av den urene tittelforbindelsen. Denne ble renset ved rekrySTALLISERING fra et metanol-etanol blandet løsningsmiddel til å gi 213 mg av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ: 1.18 - 1.38 (2 H, m), 1.41 - 1.55 (1 H, m), 2.05 - 2.18 (1 H, m), 2.28 - 2.40 (1 H, m), 2.77 - 2.88 (1 H, m), 3.02 - 3.16 (1 H, m), 3.15 - 3.33 (2 H, m), 3.43 - 3.52 (1 H, m), 3.64 (3 H, s), 3.78 - 3.85 (1 H, m), 4.48 - 4.55 (0.5 H, m), 4.65 - 4.73 (0.5 H, m), 6.84 - 6.88 (2 H, m), 7.12 - 7.20 (2 H, m), 8.08 (1 H, s).

Smp.: 114,8 - 126,6°C

15 Elementæranalyse for: C₂₅H₂₅F₃N₄O₄ · 1,25 H₂O

Beregnet: C, 57,19, H, 5,28, N, 10,67,

Funnet: C, 57,18, H, 5,12, N, 10,61.

[EKSEMPEL 8]

20

5-amino-7-[3-(R)-(1-amino-1-(2-metoksy)fenylmetyl)-1-pyrrolidinyll]-6,8-difluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre [F2]

25 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-metoksy)fenylmetyl]-pyrrolidin [F2] (353 mg, 1,15 mmol) ble tilsatt til en acetonitrilsuspensjon (15 ml) av 5-amino-6,7,8-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (316 mg, 1,0 mmol) og blandingen ble oppvarmet med
30 tilbakelep i 11 timer i nærvær av trietylamin (3 ml). Etter spontan avkjøling ble løsningsmiddelet i reaksjonsblandingen avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble oppløst i kloroform (50 ml). Denne ble vasket med 10% sitronsyre (30 ml x 2) og mettet saltoppløsning (20 ml) og tørket
35 over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (3 ml) og omrørt ved romtemperatur i 5 minutter. Denne saltsyreoppløsning ble vasket med kloroform (20 ml x 3), korrigert til en alkalisk væske-egenskap ved å

tilsette 30% av en vandig natriumhydroksydoppløsning under isavkjøling og deretter omrørt ved romtemperatur i 1 time. Denne suspensjon ble korrigert til en væske-egenskap med pH 7,4 ved tilsetning av konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med kloroform (80 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og deretter ble løsningsmiddelet avdampet under et redusert trykk til å gi 468 mg av den urene tittelforbindelsen. Denne ble renset ved rekrystallisering fra et metanol-etanol blandet løsningsmiddel til å gi 226 mg av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ : 1.05 - 1.48 (4 H, m), 2.19 - 2.38 (1 H, m), 3.05 - 3.58 (5 H, m), 3.52 (3 H, s), 3.72 - 3.80 (1 H, m), 4.52 - 4.60 (0.5 H, m), 4.70 - 4.79 (0.5 H, m), 6.65 - 6.80 (2 H, m), 6.94 - 7.10 (2 H, m), 8.12 (1 H, s).

Smp.: 251,1 - 253,2°C

Elementaranalyse for: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$

Beregnet: C, 59,76, H, 5,01, N, 11,15.

Funnet: C, 59,89, H, 5,05, N, 11,12.

[REFERANSEKSEMPEL 13]

4-(R)-(2,4-difluor)fenylkarbonyl-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon

I en nitrogen atmosfære ble 1 mol/l av 2,4-difluorfenylmagnesiumbromid (54,3 ml) fremstilt fra 2,4-difluorbrombenzen tilsett dråpevis til en tetrahydrofuranoppløsning (110 ml) av N-metyl-N-metoksy-1-[1-(R)-fenyletyl]-5-oksopyrrolidin-3-karboksamid (5,50 g, 19,9 mmol) og blandingen ble omrørt ved 50°C i 4 timer. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 1 mol/l saltsyre (150 ml) under isavkjøling og ekstrahert med etylacetat (150 ml x 2), og deretter ble det organiske lag vasket med mettet saltoppløsning (100 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved å eluere med et n-heksan:etyl-

acetatsystem på fra (2:1) til (1:1) ble 2,00 g (29%) av tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.55 (3 H, d, J = 6.83 Hz), 2.70 - 2.85 (2 H, m), 3.21 (1 H, t, J = 9.28 Hz), 3.71 - 3.75 (1 H, m), 3.85 - 3.90 (1 H, m), 5.52 (1 H, q, J = 6.83 Hz), 6.85 - 6.91 (1 H, m), 6.98 - 7.03 (1 H, m), 7.26 - 7.92 (5 H, m), 7.94 - 7.97 (1 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 14]

10

4-(R)-[1-azido-1-(2,4-difluor)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

Under isavkjøling ble natriumborhydrid (332 mg, 8,77 mmol) tilsatt til en metanol (60 ml) oppløsning av 4-(R)-(2,4-difluor)fenylkarbonyl-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon (2,89 g, 8,78 mmol), og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 13 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med en mettet vandig ammoniumkloridoppløsning (30 ml) og omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (80 ml x 3) og det organiske lag ble vasket med mettet saltoppløsning (100 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved å eluere med et n-heksan:etylacetatsystem på fra (2:1) til (1:2) ble 2,09 g (72%) av et syntese mellomprodukt 4-(R)-[1-(2,4-difluor)fenyl-1-hydroksymetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon oppnådd som en fargeløs olje (1:1 blanding av isomerer). En 1,76 g (5,30 mmol) porsjon av denne ble oppløst i diklormetan (35 ml) og oppløsningen ble blandet med trietylamin (1,04 ml, 7,46 mmol) og metansulfonylchlorid (492 µl, 6,36 mmol) under isavkjøling og deretter omrørt ved den samme temperatur i 30 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble vasket med en mettet vandig ammoniumkloridoppløsning (30 ml) og mettet saltoppløsning (50 ml), det organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og deretter ble løsningsmiddelet avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i N,N-dimetylformamid (17 ml), blandet med natriumazid (8,62 mg, 13,3 mmol) og der-

etter oppvarmet ved 50°C i 14 timer. Etter spontan avkjøling ble reaksjonsoppløsningen blandet med vann (50 ml) og ekstrahert med etylacetat (70 ml x 2), og det oppnådde organiske lag ble vasket med vann (50 ml x 3) og mettet saltoppløsning (150 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsnings-
 5 middelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved å eluere med n-heksan:etylacetat (2:1), ble 913 mg (40%) av lavpolaritets-tittelforbindelsen [F1] og 894 mg (39%) av
 10 høypolaritets-tittelforbindelsen [F2] oppnådd påfølgende, hver som en fargeløs olje.

[F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (3 H, d, J = 7.32 Hz), 2.53 - 2.65
 15 (3 H, m), 2.86 - 2.91 (1 H, m), 2.96 - 2.99 (1 H, m), 4.77 (1 H, d, J = 8.30 Hz), 5.49 (1 H, q, J = 7.32 Hz), 6.85 - 6.90 (1 H, m), 6.93 - 6.97 (1 H, m), 7.23 - 7.36 (6 H, m).

[F2];

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.55 (3 H, d, J = 7.32 Hz), 2.17 (1 H, dd, J = 8.06, 16.85 Hz), 2.31 (1 H, dd, J = 9.04, 16.85 Hz), 2.61 - 2.67 (1 H, m), 3.13 (1 H, dd, J = 8.06, 10.25 Hz), 3.29 (1 H, dd, J = 6.35, 10.25 Hz), 4.75 (1 H, d, J = 9.28 Hz), 5.49 (1 H, q, J = 7.32 Hz),
 25 6.65 - 6.91 (1 H, m), 6.93 - 6.97 (1 H, m), 7.26 - 7.36 (6 H, m).

[REFERANSEEKSEMPEL 15]

30 4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2,4-difluor)fenylmetyl]1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

En etanol (20 ml) oppløsning av 4-(R)-[1-azido-1-(2,4-difluor)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1]
 35 (913 mg, 2,56 mmol) ble blandet med 10% palladium-karbonkatalysator (53,8% fuktighet, 900 mg) for å gjennomføre katalytisk hydrogenering ved romtemperatur i 1 time under ordi-
 nært trykk. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert og filtratets løsningsmiddel ble avdampet under et redusert trykk. Den

oppnådde rest ble oppløst i diklormetan (20 ml), blandet med di-tert-butyldikarbonat (647 μ l, 2,82 mmol) og trietylamin (464 μ l, 3,33 mmol) og deretter omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsoppløsningen ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved å eluere med n-heksan;etylacetat (1:1) ble 567 mg (52%) av tittelforbindelsen [F1] oppnådd som fargeløs amorf substans.

Den samme reaksjonen ble også gjennomført med hensyn til 4-(R)-[1-azido-1-(2,4-difluor)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (84%).

[F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.41 (9 H, s), 1.48 (3 H, d, J = 6.84 Hz), 2.44 - 2.95 (5 H, m), 4.78 - 4.80 (1 H, m), 5.04 - 5.07 (1 H, m), 5.49 (1 H, q, J = 6.84 Hz), 6.78 - 6.87 (2 H, m), 7.18 - 7.32 (6 H, m).

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (9 H, s), 1.55 (3 H, d, J = 7.33 Hz), 2.08 (1 H, dd, J = 8.06, 17.09 Hz), 2.22 (1 H, dd, J = 8.79, 17.09 Hz), 2.65 - 2.67 (1 H, m), 3.10 - 3.14 (1 H, m), 3.25 - 3.29 (1 H, m), 4.70 - 4.72 (1 H, m), 4.99 - 5.01 (1 H, m), 5.49 (1 H, q, J = 7.33 Hz), 6.79 - 6.89 (2 H, m), 7.26 - 7.37 (6 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 16]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-[2,4-difluor)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]pyrrolidin [F1], [F2]

30

I en nitrogen atmosfære ble 1M boran-tetrahydrofurankompleks (9,60 ml) tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuranoppløsning (12 ml) av 4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2,4-difluor)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (560 mg, 1,30 mmol) under isavkjøling og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 17 timer. Etter avdamping av løsningsmiddelet under et redusert trykk ble den oppnådde rest oppløst i 80% vannholdig etanol (10 ml) og oppvarmet med tilbakesløp i 1 time i nærvær av trietylamin (1 ml). Etter

spontan avkjøling av reaksjonsoppløsningen ble løsningsmidde-
 let avdampet under et redusert trykk, kloroform (30 ml) ble
 tilsatt til den oppnådde rest og deretter ble det oppnådde
 organiske lag vasket med en mettet vandig ammoniumkloridopp-
 5 løsnings (10 ml) og mettet saltoppløsning (10 ml) og tørket
 over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet
 under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for
 silikagelkolonnekromatografi. Ved å eluere med n-heksan:-
 etylacetat (1:1) ble 485 mg (90%) av tittelforbindelsen opp-
 10 nådd som en fargeløs olje.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 4-(R)-
 [1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2,4-difluor)fenylmetyl]-1-[1-
 (R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (82%).

15 [F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (3 H, d, J = 6.84 Hz), 1.48 (9 H, s),
 1.67 - 1.69 (1 H, m), 2.20 - 2.24 (1 H, m), 2.36 - 2.39 (1 H, m), 2.57
 - 2.59 (1 H, m), 3.01 - 3.15 (2 H, m), 4.67 - 4.72 (1 H, m), 6.35 -
 20 6.39 (1 H, m), 6.71 - 6.83 (2 H, m), 7.22 - 7.36 (6 H, m).

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (3 H, d, J = 6.84 Hz), 1.48 (9 H, s),
 1.74 - 1.76 (1 H, m), 2.01 - 2.04 (2 H, m), 2.19 - 2.23 (1 H, m), 2.35
 25 - 2.44 (1 H, m), 3.14 - 3.17 (2 H, m), 4.71 - 4.73 (1 H, m), 6.68 -
 6.70 (1 H, m), 6.89 - 6.95 (2 H, m), 7.26 - 7.34 (6 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 17]

30

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2,4-difluor)fenyl-
 metyl]pyrrolidin [F1], [F2]

En etanol (10 ml) oppløsning av 3-(R)-[1-tert-butoksykar-
 35 bonylamino-1-(2,4-difluor)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-
 pyrrolidin [F1] (243 mg, 0,58 mmol) ble blandet med 10%
 palladium-karbonkatalysator (53,8% fuktighet, 245 mg) og
 underkastet 2 timers katalytisk hydrogenering under ordinært
 trykk under oppvarming ved 50°C. Reaksjonsoppløsningen ble

filtrert og filtratets oppløsningsmiddel ble avdampet under et redusert trykk for å oppnå 200 mg av den urene tittel-forbindelsen som fargeløse krystaller. Disse ble anvendt i den påfølgende reaksjon uten rensing.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2,4-difluor)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]pyrrolidin [F2]

10 [EKSEMPEL 9]

5-amino-7-[3-(R)-(1-amino-1-(2,4-difluor)fenylmetyl)-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre [F1]

15

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2,4-difluor)fenylmetyl]-pyrrolidin [F1] (0,58 mmol) ble tilsatt til en acetonitril-suspensjon (10 ml) av 5-amino-6,7,8-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre

20

(183 mg, 0,58 mmol), og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 15 timer i nærvær av trietylamin (0,5 ml).

Etter spontan avkjøling ble løsningsmiddelet til reaksjons-oppløsningen avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i kloroform (50 ml), vasket med 10% sitron-

25

syre (30 ml) og mettet saltoppløsning (20 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat og deretter ble løsningsmiddelet

avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (5 ml) under isavkjøling, videre blandet med 1 mol/l vandig saltsyreoppløsning (5 ml)

30

ved romtemperatur og deretter vasket med kloroform (50 ml x 3), og den uoppløselige substans ble fjernet ved filtrering.

Denne saltsyreoppløsning ble gjort alkalisk ved tilsetning av en 10 mol/l vandig natriumhydroksydoopløsning under isav-

35

kjøling og deretter omrørt ved romtemperatur i 1 time. Denne suspensjon ble korrigert til en væske-egenskap av pH 7,4 ved tilsetning av konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med kloroform (80 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk for å

oppnå den urene tittelforbindelse som lysegule krystaller. Disse ble rensset ved rekrySTALLISERING fra et etanol til å gi 125 mg (42%) av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 - 1.51 (2 H, m), 1.84 - 1.89 (1 H, m), 2.28 - 2.29 (1 H, m), 2.57 - 2.59 (1 H, m), 3.35 - 3.90 (5 H, m), 4.13 (1 H, d, J = 9.28 Hz), 4.79 (1 H, brd, J = 62.50 Hz), 6.38 (1 H, s), 6.79 - 6.91 (2 H, m), 7.37 - 7.41 (1 H, m), 8.51 (1 H, s).

Smp.: 182 - 183°C

Elementæranalyse for: C₂₄H₂₁F₅N₄O₃ · 0,25 H₂O

Beregnet: C, 56,20, H, 4,22, N, 10,92.

Funnet: C, 56,30, H, 4,39, N, 10,77.

[EKSEMPEL 10]

5-amino-7-[3-(R)-(1-amino-1-(2,4-difluor)fenylmetyl)-1-pyrrolidiny]-6,8-difluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre [F2]

20

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2,4-difluor)fenylmetyl]-pyrrolidin [F2] (0,50 mmol) ble tilsatt til en acetonitril-suspensjon (7 ml) av 5-amino-6,7,8-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre

25

(158 mg, 0,50 mmol), og blandingen ble oppvarmet med

tilbakeLøp i 15 timer i nærvær av trietylamin (0,5 ml).

Etter spontan avkjøling ble løsningsmiddelet til reaksjons-oppløsningen avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i kloroform (50 ml), vasket med 10% sitronsyre (30 ml) og mettett saltoppløsning (20 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsningsmiddelet

30

avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble

blandet med konsentrert saltsyre (5 ml) under isavkjøling, videre blandet med 1 mol/l vandig saltsyreoppløsning (5 ml)

35

ved romtemperatur og deretter vasket med kloroform (50 ml x

3), og den uoppløselige substans ble fjernet ved filtrering. Denne saltsyreoppløsning ble gjort alkalisk ved tilsetning av en 10 mol/l vandig natriumhydroksydoopløsning under isavkjøling og deretter omrørt ved romtemperatur i 1 time. Denne

suspensjon ble korrigert til en væske-egenskap av pH 7,4 ved tilsetning av konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med kloroform (80 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk for å oppnå den urene tittelforbindelsen som lysegule krystaller. Disse ble rensset ved rekrySTALLISERING fra etanol til å gi 165 mg (65%) av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.53 - 1.60 (3 H, m), 1.69 - 1.71 (1 H, m), 2.52 - 2.58 (1 H, m), 3.66 - 3.91 (5 H, m), 4.08 (1 H, d, J = 9.76 Hz), 4.83 (1 H, brd, J = 62.75 Hz), 6.42 (1 H, s), 6.80 - 6.93 (2 H, m), 7.34 - 7.40 (1 H, m), 8.54 (1 H, s).

Smp.: 218 - 220°C

Elementæranalyse for: C₂₄H₂₁F₅N₄O₃

Beregnet: C, 56,69, H, 4,16, N, 11,02.

Funnet: C, 56,20, H, 4,22, N, 10,92.

[REFERANSEKSEMPEL 18]

4-(R)-(2-furyl)karbonyl-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon

I en nitrogen atmosfære ble 0,5 mol/l av 2-furylmagnesiumbromid (180 ml) fremstilt fra furan tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuranoppløsning (160 ml) av N-metyl-N-metoksy-1-[1-(R)-fenyletyl]-5-oksopyrrolidin-3-karboksamid (8,30 g, 30,0 mmol) og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 1 mol/l saltsyre (200 ml) under isavkjøling og ekstrahert med etylacetat (200 ml x 2), og deretter ble det organiske lag vasket med mettet saltoppløsning (100 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med et n-heksan:etylacetatsystem på fra (1:1) til (1:2) ble 3,94 g (46%) av tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.55 (3 H, d, J = 6.84 Hz), 2.72 - 2.87 (2 H, m), 3.20 - 3.25 (1 H, m), 3.67 (1 H, dd, J = 6.83, 9.77 Hz), 3.80 - 3.89 (1 H, m), 5.53 (1 H, q, J = 6.84 Hz), 6.57 (1 H, dd, J = 1.46, 3.42 Hz), 7.18 - 7.38 (6 H, m), 7.60 (1 H, d, J = 0.98 Hz).

[REFERANSEKSEMPEL 19]

4-(R)-[1-amino-1-(2-furyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

Under isavkjøling ble natriumborhydrid (522 mg, 13,8 mmol) tilsatt til en metanol (80 ml) oppløsning av 4-(R)-(2-furyl)-karbonyl-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon (3,90 g, 13,8 mmol), og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med en mettet vandig ammoniumkloridoppløsning (50 ml), omrørt ved romtemperatur i 30 minutter og deretter ekstrahert med kloroform (100 ml x 3). Det organiske lag ble vasket med en mettet saltoppløsning (100 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med toluen:etylacetat (1:2), ble 3,64 g (12,7 mmol) av et syntese mellomprodukt 4-(R)-[1-(2-furyl)-1-hydroksymetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon oppnådd som en fargeløs olje (1:1 blanding av isomerer). Denne ble omdannet til en diklormetan (90 ml) oppløsning, blandet med trietylamin (5,97 ml, 42,8 mmol) og metansulfonylklorid (2,83 ml, 36,7 mmol) under isavkjøling og deretter omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsoppløsningen ble vasket med en mettet vandig ammoniumkloridoppløsning (100 ml) og mettet saltoppløsning (100 ml), det organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og deretter ble løsningsmiddelet avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i N,N-dimetylformamid (45 ml), blandet med natriumazid (4,97 g, 76,45 mmol) og deretter oppvarmet ved 50°C i 3 timer. Etter isavkjøling ble reaksjonsoppløsningen blandet med vann (100 ml) og ekstrahert med etylacetat (100 ml x 2), og det oppnådde organiske lag ble vasket med vann (80 ml x 3)

og mettet saltoppløsning (100 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med n-heksan:etylacetat (2:1) til (1:1), ble 4,02 g (12,7 mmol) av et syntese mellomprodukt 4-(R)-[1-azido-1-(2-furyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon oppnådd som en fargeløs olje (1:1 blanding av isomerer). Denne ble omdannet til en etanol (100 ml) oppløsning og blandet med 10% palladium-karbonkatalysator (53,8% fuktighet, 4,80 mg), og deretter ble katalytisk hydrogenering gjennomført ved romtemperatur i 2 timer under ordinært trykk. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert og løsningsmiddelet til det resulterende filtrat ble avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med et kloroform:metanolsystem på fra (98:2) til (95:5) ble 1,42 g (39%) av lavpolaritets-tittelforbindelsen [F2] og 1,75 g (49%) av høypolaritets-tittelforbindelsen [F1] oppnådd påfølgende, hver som en fargeløs olje.

[F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (3 H, d, J = 6.84 Hz), 2.47 - 2.65 (3 H, m), 2.93 - 2.91 (1 H, m), 3.13 (1 H, dd, J = 5.86, 9.76 Hz), 3.87 (1 H, d, J = 6.84 Hz), 5.46 (1 H, q, J = 6.84 Hz), 6.14 (1 H, d, J = 2.93 Hz), 6.29 - 6.31 (1 H, m), 7.26 - 7.34 (6 H, m).

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.50 (3 H, d, J = 7.32 Hz), 2.28 (1 H, dd, J = 7.81, 17.09 Hz), 2.41 (1 H, dd, J = 8.79, 17.09 Hz), 2.54 - 2.59 (1 H, m), 3.17 (1 H, dd, J = 8.30, 10.01 Hz), 3.32 (1 H, dd, J = 6.35, 10.01 Hz), 3.79 (1 H, d, J = 8.30 Hz), 5.48 (1 H, q, J = 7.32 Hz), 6.13 (1 H, d, J = 2.93 Hz), 6.30 (1 H, dd, J = 1.96, 2.93 Hz), 7.26 - 7.36 (6 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 20]

4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-furyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

5

En diklormetan (40 ml) oppløsning av 4-(R)-[1-amino-1-(2-furyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (2,00 g, 7,03 mmol) ble blandet med di-tert-butyldikarbonat (1,95 ml, 8,44 mmol) og trietylamin (1,38 ml, 9,84 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 8 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med n-heksan:etylacetat (1:1) ble 2,32 g (86%) av tittelforbindelsen [F1] oppnådd som en fargeløs amorf substans.

15

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 4-(R)-[1-amino-1-(2-furyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (78%).
[F1];

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.44 (9 H, s), 1.47 (3 H, d, J = 7.32 Hz), 2.43 (1 H, dd, J = 7.08, 17.33 Hz), 2.56 (1 H, dd, J = 9.04, 17.33 Hz), 2.44 - 2.77 (1 H, m), 2.97 - 2.99 (1 H, m), 3.12 - 3.14 (1 H, m), 4.82 - 4.92 (2 H, m), 5.47 (1 H, q, J = 7.32 Hz), 6.18 (1 H, d, J = 3.41 Hz), 6.29 - 6.31 (1 H, m), 7.26 - 7.33 (6 H, m).

25

[F2];

30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (9 H, s), 1.49 (3 H, d, J = 6.84 Hz), 2.27 (1 H, dd, J = 7.32, 17.09 Hz), 2.41 (1 H, dd, J = 8.79, 17.09 Hz), 2.67 - 2.69 (1 H, m), 3.05 - 3.06 (1 H, m), 3.23 (1 H, dd, J = 5.86, 10.25 Hz), 4.75 - 4.84 (2 H, m), 5.47 (1 H, q, J = 6.84 Hz), 6.21 (1 H, s), 6.31 (1 H, dd, J = 1.95, 2.93 Hz), 7.26 - 7.36 (6 H, m).

35

[REFERANSEKSEMPEL 21]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-furyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidin [F1], [F2]

5

I en nitrogen atmosfære ble 1M boran-tetrahydrofurankompleks (14,8 ml) tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuranoppløsning (40 ml) av 4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-furyl)-metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (2,03 g, 5,28 mmol) under isavkjøling, og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 17 timer. Etter avdamping av løsningsmiddelet under et redusert trykk ble den oppnådde rest oppløst i 80% vannholdig etanol (40 ml) og oppvarmet med tilbakeløp i 1 time i nærvær av trietylamin (1 ml). Etter spontan avkjøling av reaksjonsoppløsningen ble løsningsmiddelet avdampet under et redusert trykk, kloroform (100 ml) ble tilsatt til den oppnådde rest og deretter ble det oppnådde organiske lag vasket med en mettend vandig ammoniumkloridoppløsning (80 ml) og mettend saltoppløsning (80 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med kloroform til kloroform:metanol (97:3) ble 1,54 g (79%) av tittelforbindelsen oppnådd som en hvite krystaller.

25

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-furyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (63%).
[F1];

30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.35 (3 H, d, J = 6.84 Hz), 1.47 (9 H, s), 1.67 - 1.73 (1 H, m), 1.83 - 1.85 (1 H, m), 2.25 - 2.31 (3 H, m), 2.45 - 2.47 (1 H, m), 2.60 - 2.62 (1 H, m), 2.76 - 2.78 (1 H, m), 3.13 - 3.15 (1 H, m), 4.60 - 4.62 (1 H, m), 5.64 - 5.66 (1 H, m), 6.13 (1 H, s), 6.27 (1 H, dd, J = 1.965, 2.93 Hz), 7.22 - 7.31 (6 H, m).

35

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.38 (3 H, d, J = 6.34 Hz), 1.46 (9 H, s),
1.63 - 1.65 (1 H, m), 1.90 - 1.99 (1 H, m), 2.30 - 2.59 (4 H, m), 2.85
5 - 2.87 (1 H, m), 3.16 - 3.18 (1 H, m), 4.60 - 4.62 (1 H, m), 6.01 (1
H, s), 6.22 (1 H, dd, J = 1.95, 2.93 Hz), 7.23 - 7.32 (6 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 22]

10 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-furyl)metyl]-1-
benzyloksykarbonylpyrrolidin [F1], [F2]

I en atmosfære av nitrogen ble benzyklorformat (761 µl, 5,31
mmol) tilsatt dråpevis til en dikloretanoppløsning (15 ml) av
15 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-furyl)metyl]-1-[1-
(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (658 mg, 1,77 mmol) under
isavkjøling, og deretter ble blandingen oppvarmet med til-
bakeløp i 30 timer. Etter avdamping av løsningsmiddelet
under et redusert trykk ble resten anvendt for silikagel-
20 kolonnekromatografi. Ved eluering med kloroform til kloro-
form:metanol (97:3) ble 526 mg (74%) av tittelforbindelsen
oppnådd som en hvite krystaller.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 3-(R)-
25 [1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-furyl)metyl]-1-[1-(R)-
fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (kvantitativt).

[F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (9 H, s), 1.76 - 1.87 (1 H, m), 2.03
30 - 2.05 (1 H, m), 2.55 - 2.65 (1 H, m), 3.05 - 3.13 (1 H, m), 3.32 -
3.59 (2 H, m), 4.70 - 4.72 (1 H, m), 4.92 - 4.94 (1 H, m), 5.11 (2
H, s), 6.18 (1 H, s), 6.31 (1 H, s), 7.26 - 7.38 (6 H, m).

[F2];

35 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (9 H, s), 1.58 - 1.61 (1 H, m), 1.84
- 1.86 (1 H, m), 2.26 - 2.29 (1 H, m), 3.24 - 3.34 (2 H, m), 3.52 -
3.64 (2 H, m), 4.76 - 4.78 (1 H, m), 4.89 - 4.91 (1 H, m), 5.13 (2
H, s), 6.19 (1 H, s), 6.30 (1 H, s), 7.26 - 7.36 (6 H, m).

[REFERANSEEKSEMPEL 23]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-furyl)metyl]-pyrrolidin [F1], [F2]

5

En etanol (10 ml) oppløsning av 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-furyl)metyl]-1-benzyloksykarbonylpyrrolidin [F1] (507 mg, 1,37 mmol) ble blandet med 10% palladium-karbonkatalysator (53,8% fuktighet, 500 mg) og katalytisk hydrogenering ble gjennomført ved romtemperatur i 4 timer under ordinært trykk. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert og filtratets løsningsmiddel ble avdampet under et redusert trykk for å oppnå 358 mg av den urene tittelforbindelsen som fargeløse krystaller. Disse ble anvendt i den etterfølgende reaksjon uten rensing.

15

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-furyl)metyl]-1-benzyloksykarbonylpyrrolidin [F2].

20

EKSEMPEL 11

5-amino-7-[3-(R)-[1-amino-1-(2-furyl)metyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre [F1]

25

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-furyl)metyl]pyrrolidin [F1] (1,30 mmol) ble tilsatt til en acetonitrilsuspensjon (10 ml) av 5-amino-6,7,8-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (316 mg, 1,00 mmol), og blandingen ble oppvarmet med tilbake-
løp i 19 timer i nærvær av trietylamin (0,5 ml). Etter avkjøling ble løsningsmiddelet i reaksjonsoppløsningen avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i kloroform (150 ml), vasket med 10% sitronsyre (10 ml) og mettet saltoppløsning (80 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsningsmiddelet avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (10 ml) under isavkjøling, videre blandet med

30

1 mol/l vandig saltsyreoppløsning (5 ml) ved romtemperatur og deretter vasket med kloroform (5 ml x 4), og den oppløselige substans ble fjernet ved filtrering. Denne vandige saltsyreoppløsning ble gjort alkalisk ved å tilsette 10 mol/l vandig natriumhydroksydoopløsning under isavkjøling og med påfølgende omrøring ved romtemperatur i 1 time. Denne suspensjon ble korrigert til en væske med pH 7,4 ved tilsetning av konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med kloroform (150 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk for å oppnå den urene tittelforbindelsen som lysegule krystaller. Disse ble rensset ved rekrySTALLISERING fra etanol for å oppnå 294 mg (64%) av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ: 1.34 - 1.56 (3 H, m), 2.35 - 2.39 (1 H, m), 2.06 - 2.08 (1 H, m), 3.18 - 3.20 (2 H, m), 3.40 - 3.42 (1 H, m), 3.48 - 3.50 (1 H, m), 3.58 - 3.60 (1 H, m), 3.69 (1 H, d, J = 9.28 Hz), 4.76 (1 H, br. d, J = 62.50 Hz), 6.18 (1 H, d, J = 3.42 Hz), 6.34 (1 H, s), 7.37 (1 H, s), 8.07 (1 H, s).

Smp.: 188 - 189°C

Elementæranalyse for: C₂₂H₂₁F₃N₄O₄

Beregnet: C, 57,14, H, 4,58, N, 12,12.

Funnet: C, 57,14, H, 4,78, N, 12,07.

Eksempel 12

5-amino-7-[3-(R)-(1-amino-1-(2-furyl)metyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre [F2]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-furyl)metyl]pyrrolidin [F2] (0,749 mmol) ble tilsatt til en acetonitrilsuspensjon (10 ml) av 5-amino-6,7,8-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (215 mg, 0,681 mmol), og blandingen ble oppvarmet med tilbakebake i 19 timer i nærvær av trietylamin (0,5 ml). Etter avkjøling ble løsningsmiddelet i reaksjonsoppløsningen av-

dampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i kloroform (150 ml), denne ble vasket med 10% sitronsyre (80 ml) og mettet saltoppløsning (80 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsningsmiddelet
 5 avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (10 ml) under isavkjøling, videre blandet med 1 mol/l vandig saltsyreoppløsning (5 ml) ved romtemperatur og deretter vasket med kloroform (50 ml x 4), og den uoppløselige substans ble fjernet ved filtrering.
 10 Denne vandige saltsyreoppløsning ble korrigert til en alkalisk væske ved å tilsette 10 mol/l vandig natriumhydroksydroppløsning under isavkjøling og deretter omrørt ved romtemperatur i 1 time. Denne suspensjon ble korrigert til en væske med pH 7,4 ved tilsetning av konsentrert saltsyre og 1
 15 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med kloroform (150 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk for å oppnå den urene tittelforbindelsen som lysegule krystaller. Disse ble rensset ved rekrystallisering
 20 fra etanol for å oppnå 120 mg (38%) av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ: 1.24 - 1.43 (3 H, m), 1.57 - 1.59 (1 H, m), 2.27 - 2.29 (1 H, m), 3.27 - 3.29 (1 H, m), 3.35 - 3.37 (1 H, m), 3.51 - 3.56 (3 H, m), 3.63 (1 H, d, J = 8.79 Hz), 4.79 (1 H,
 25 br. d, J = 62.99 Hz), 6.13 (1 H, d, J = 2.93 Hz), 6.31 (1 H, s), 7.34 (1 H, s), 8.09 (1 H, s).

Smp.: 187 - 188°C

Elementæranalyse for: C₂₂H₂₁F₃N₄O₄ · 0,5 H₂O

30 Beregnet: C, 56,05, H, 4,70, N, 11,88.

Funnet: C, 56,06, H, 4,89, N, 11,62..

[REFERANSEKSEMPEL 24]

35 4-(R)-(tiazol-2-yl)karbonyl-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon

I en nitrogen atmosfære og ved -78°C, ble n-butyllitium (20,4 ml, 30,0 mmol, 1,47 M heksanoppløsning) tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuranoppløsning (200 ml) av 2-bromtiazol (4,92

g, 30,0 mmol) i løpet av 10 minutter, og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 1 time. Til denne ble det dråpevis tilsatt en tetrahydrofuranoppløsning (50 ml) av N-metyl-N-metoksy-1-[1-(R)-fenyletyl]-5-oksopyrrolidin-3-karboksamid (6,91 g, 25,0 mmol) i løpet av 10 minutter, blandingen ble omrørt ved -78°C i 30 minutter og deretter under isavkjøling i 1 time. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 1 mol/l saltsyre (150 ml) under isavkjøling og ekstrahert med etylacetat (100 ml x 2) og det oppnådde organiske lag ble vasket med mettet saltsyreoppløsning (300 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og resten ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med n-heksan:etylacetat (1:1), ble 2,70 g (36%) av tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.55 (3 H, d, J = 7.32 Hz), 2.04 - 2.92 (2 H, m), 3.33 - 3.38 (1 H, m), 3.63 - 3.68 (1 H, m), 4.26 - 4.35 (1 H, m), 5.53 (1 H, q, J = 7.32 Hz), 7.27 - 7.38 (5 H, m), 7.73 (1 H, d, J = 2.93 Hz), 8.00 (1 H, d, J = 2.93 Hz).

[REFERANSEKSEMPEL 25]

4-(R)-[1-hydroksy-1-(tiazol-2-yl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

Under isavkjøling ble natriumborhydrid (409 mg) tilsatt til en etanol (50 ml) oppløsning av 4-(R)-(tiazol-2-yl)karbonyl-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon (3,24 g, 10,80 mmol), og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 10% sitronsyre (50 ml) under isavkjøling, etanol ble avdampet under et redusert trykk og deretter ble den resulterende rest ekstrahert med kloroform (80 ml x 2). Det organiske lag ble vasket med mettet saltoppløsning (100 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med etylacetat, ble 1,28 g (39%) av lavpolaritets-tittelforbindelsen [F1] og 1,38 g

(42%) av høypolaritets-tittelforbindelsen [F2] oppnådd påfølgende, henholdsvis som lysegule krystaller og en lysegul olje.

[F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (3 H, d, J = 7.32 Hz), 2.46 (1 H, dd, J = 9.77, 7.09 Hz), 2.61 (1 H, dd, J = 7.32, 7.09 Hz), 2.73 - 2.83 (1 H, m), 3.06 (1 H, dd, J = 10.26, 8.30 Hz), 3.40 (1 H, dd, J = 10.26, 6.34 Hz), 3.55 (1 H, d, J = 5.37 Hz), 4.98 (1 H, t, J = 5.37 Hz), 5.46 (1 H, q, J = 7.32 Hz), 7.26 - 7.35 (6 H, m), 7.73 (1 H, d, J = 2.93 Hz).

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (3 H, d, J = 6.84 Hz), 2.49 (2 H, d, J = 8.30 Hz), 2.79 - 2.88 (1 H, m), 2.96 - 3.01 (1 H, m), 3.38 (1 H, dd, J = 9.77, 5.86 Hz), 4.97 (1 H, dd, J = 5.37, 4.96 Hz), 5.27 (1 H, brs), 5.43 (1 H, q, J = 6.84 Hz), 7.23 - 7.32 (6 H, m), 7.66 (1 H, d, J = 3.42 Hz).

[REFERANSEKSEMPEL 26]

4-(R)-[1-azido-1-(tiazol-2-yl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

Under isavkjøling ble trietylamin (725 µl) og metansulfonylklorid (341 µl, 4,40 mmol) tilsatt til en diklormetan (20 ml) oppløsning av 4-(R)-[1-hydroksy-1-(tiazol-2-yl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (1,21 g, 4,00 mmol), og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 1 time. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 10% sitronsyre (30 ml) under isavkjøling og ekstrahert med kloroform (30 ml x 2), og det organiske lag ble vasket med mettet saltoppløsning (100 ml) og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble oppløst i N,N-dimetylformamid (30 ml), blandet med natriumazid (780 mg, 12,0 mmol) og deretter oppvarmet ved 60°C i 15 timer. Etter spontan avkjøling ble

reaksjonsoppløsningen blandet med vann (70 ml) og ekstrahert med etylacetat (80 ml x 3), og det organiske lag ble vasket med mettet saltoppløsning (200 ml) og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under
 5 et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med et n-heksan:etylacetatsystem på fra (1:2) til (1:3) ble 1,263 g (96%) av tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul olje.

10 Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 4-(R)-[1-hydroksy-1-(tiazol-2-yl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (85%).

[F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.52 (3 H, d, J = 7.32 Hz), 2.37 (1 H, dd, J = 7.32, 7.09 Hz), 2.52 (1 H, dd, J = 8.79, 7.09 Hz), 2.84 - 2.96 (1 H, m), 3.13 (1 H, dd, J = 10.25, 8.30 Hz), 3.36 (1 H, dd, J = 10.25, 6.35 Hz), 4.81 (1 H, d, J = 7.81 Hz), 5.48 (1 H, q, J = 7.32 Hz), 7.26 - 7.37 (5 H, m), 7.39 (1 H, d, J = 3.42 Hz), 7.81 (1 H, d, J = 3.42 Hz).
 20 Hz).

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (3 H, d, J = 7.32 Hz), 2.60 (2 H, d, J = 7.81 Hz), 2.82 - 2.91 (1 H, m), 3.05 (1 H, dd, J = 10.25, 8.30 Hz), 3.22 (1 H, dd, J = 10.25, 5.86 Hz), 4.81 (1 H, d, J = 7.81 Hz), 5.48 (1 H, q, J = 7.32 Hz), 7.25 - 7.34 (5 H, m), 7.38 (1 H, d, J = 3.41 Hz), 7.80 (1 H, d, J = 3.41 Hz).

30 [REFERANSEKSEMPEL 27]

4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(tiazol-2-yl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

35 En etanol (50 ml) oppløsning av 4-(R)-[1-azido-1-(tiazol-2-yl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (1,18 g, 3,60 mmol) ble blandet med 10% palladium-karbon katalysator (53,8% fuktighet, 1,20 g), og katalytisk hydrogenering ble

gjennomført ved romtemperatur i 3 timer under ordinært trykk. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk. Resten ble oppløst i diklormetan (30 ml), blandet med di-tert-butyldikarbonat (1,179 g) og trietylamin (1 ml) og deretter omrørt ved romtemperatur i 14 timer. Kloroform (50 ml) ble tilsatt til reaksjonsoppløsningen, denne ble vasket med 10% sitronsyre (80 ml) og vann (80 ml) og det oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med n-heksan:etylacetat (1:3) ble 1,205 g (83%) av tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs amorf substans.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 4-(R)-[1-azido-1-(tiazol-2-yl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (75%).

[F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.44 (9 H, s), 1.51 (3 H, d, J = 6.84 Hz), 2.38 (1 H, dd, J = 17.09, 7.82 Hz), 2.49 (1 H, dd, J = 17.09, 9.28 Hz), 2.83 - 2.95 (1 H, m), 3.08 (1 H, dd, J = 9.77, 8.30 Hz), 3.28 (1 H, dd, J = 9.77, 6.84 Hz), 5.01 - 5.09 (1 H, m), 5.19 - 5.26 (1 H, m), 5.48 (1 H, q, J = 6.84 Hz), 7.26 - 7.35 (6 H, m), 7.73 (1 H, d, J = 2.93 Hz).

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.44 (3 H, d, J = 7.33 Hz), 1.45 (9 H, s), 2.42 (1 H, dd, J = 17.09, 6.84 Hz), 2.56 (1 H, dd, J = 17.09, 9.28 Hz), 2.90 - 3.00 (1 H, m), 3.09 (1 H, dd, J = 9.76, 8.79 Hz), 3.28 (1 H, dd, J = 9.76, 5.85 Hz), 5.07 - 5.13 (1 H, m), 5.38 - 5.46 (1 H, m), 5.45 (1 H, q, J = 7.33 Hz), 7.25 - 7.34 (6 H, m), 7.71 (1 H, d, J = 2.92 Hz).

[REFERANSEKSEMPEL 28]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(tiazol-2-yl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]pyrrolidin [F1], [F2]

5

I en nitrogen atmosfære ble 1 M boran-tetrahydrofuran kompleks (8,1 ml) tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuranoppløsning (20 ml) av 4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(tiazol-2-yl)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1]

10 (1,084 g, 2,70 mmol) under isavkjøling, og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 14 timer. Etter avdamping av løsningsmiddelet under et redusert trykk ble den oppnådde rest blandet med 80% vannholdig etanol (20 ml) og trietylamin (4 ml) og oppvarmet med tilbakeløp i 4 timer. Etter spontan
15 avkjøling ble løsningsmiddelet avdampet under et redusert trykk, kloroform (30 ml) ble tilsatt til den oppnådde rest og deretter ble denne vasket med vann (10 ml) og mettet saltoppløsning (10 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den
20 oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med kloroform:metanol (20:1) ble 984 mg (94%) av tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs olje.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 4-(R)-
25 [1-tert-butoksykarbonylamino-1-(tiazol-2-yl)fenylmetyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (85%).
[F1];

30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (3 H, d, J = 6.35 Hz), 1.51 (9 H, s), 1.58 - 1.71 (2 H, m), 1.76 - 1.89 (1 H, m), 2.02 - 2.30 (2 H, m), 2.40 - 2.50 (1 H, m), 2.74 - 2.85 (1 H, m), 3.08 - 3.23 (2 H, m), 4.82 - 4.90 (1 H, m), 7.09 (1 H, d, J = 3.42 Hz), 7.20 - 7.32 (5 H, m), 7.63 (1 H, d, J = 3.42 Hz).

35

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.38 (3 H, d, J = 6.35 Hz), 1.52 (9 H, s), 1.68 - 1.82 (2 H, m), 2.11 - 2.23 (1 H, m), 2.23 - 2.34 (1 H, m), 2.45

- 2.55 (1 H, m), 2.79 - 2.92 (1 H, s), 3.03 - 3.21 (2 H, m), 4.83 - 4.91 (1 H, m), 6.64 - 6.73 (1 H, m), 7.20 (1 H, d, $J = 3.41$ Hz), 7.22 - 7.32 (5 H, m), 7.70 (1 H, d, $J = 3.41$ Hz).

5 [REFERANSEKSEMPEL 29]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(tiazol-2-yl)metyl]-1-benzylloksykarbonylpyrrolidin [F1], [F2]

10 I en nitrogen atmosfære ble benzyklorformat (628 μ l, 4,40 mmol) tilsatt dråpevis til en dikloretanoppløsning (15 ml) av 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(tiazol-2-yl)-metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidin [F1] (852 mg, 2,20 mmol) under isavkjøling og deretter ble blandingen
15 oppvarmet med tilbaketrekning i 16 timer. Etter spontan avkjøling ble reaksjonsoppløsningen blandet med kloroform (50 ml) og vasket med en mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning (5 ml) og deretter ble det organiske lag tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et
20 redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi. Ved eluering med n-heksan:etylacetat (1:1) ble 646 mg (70%) av tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs olje.

25 Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(tiazol-2-yl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]pyrrolidin [F2] (83%).
[F1];

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (9 H, s), 1.65 - 1.84 (1 H, m), 1.84 - 2.00 (1 H, m), 2.75 - 2.91 (1 H, m), 3.22 - 3.39 (2 H, m), 3.47 - 3.68 (2 H, m), 4.98 - 5.12 (1 H, m), 5.12 (2 H, s), 5.53 - 5.62 (1 H, m), 7.24 - 7.35 (6 H, m), 7.71 (1 H, d, $J = 3.42$ Hz).

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (9 H, s), 1.74 - 1.91 (1 H, m), 1.95 - 2.09 (1 H, m), 2.76 - 2.89 (1 H, m), 3.14 - 3.22 (1 H, m), 3.29 - 3.39 (1 H, m), 3.49 - 3.64 (2 H, m), 4.97 - 5.09 (1 H, m), 5.11 (2 H, s), 5.38 - 5.47 (1 H, m), 7.25 - 7.35 (6 H, m), 7.71 (1 H, d, J = 3.42 Hz).

[REFERANSEKSEMPEL 30]

3-(R)-[1-amino-1-(tiazol-2-yl)metyl]-1-pyrrolidin-di-trifluoracetat [F1], [F2]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(tiazol-2-yl)metyl]-1-benzyl-oksykarbonylpyrrolidin [F1] (480 mg, 1,15 mmol) ble blandet med trifluoreddiksyre (10 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter oppvarmet med tilbakeløp i 17 timer. Etter spontan avkjøling ble løsningsmiddelet avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble blandet med toluen (10 ml). Ved igjen å avdampe løsningsmiddelet under et redusert trykk ble 473 mg (kvantitativt) av den urene tittelforbindelse oppnådd som en fargeløs olje. Denne ble anvendt i den påfølgende reaksjon uten rensing.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(tiazol-2-yl)metyl]-1-benzyl-oksykarbonylpyrrolidin [F2].

[EKSEMPEL 13]

5-amino-7-[3-(R)-(1-amino-1-(tiazol-2-yl)metyl)-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre [F1]

3-(R)-[1-amino-1-(tiazol-2-yl)metyl]pyrrolidin-di-trifluoracetat [F1] (473 mg, 1,15 mmol) ble tilsatt til en acetoni-trilsuspensjon (10 ml) av 5-amino-6,7,8-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karbok-

sylsyre (253 mg, 0,8 mmol) og blandingen ble oppvarmet med tilbaketilbake i 18 timer i nærvær av trietylamin (3 ml). Etter spontan avkjøling ble løsningsmiddelet i reaksjonsoppløsningen avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (15 ml) og omrørt ved romtemperatur i 5 minutter. Denne saltsyreoppløsning ble vasket med kloroform (20 ml x 3) og deretter korrigert til en alkalisk væske ved å tilsette en 30% vandig natriumhydroksydroppløsning under isavkjøling. Denne suspensjon ble korrigert til en væske med pH 7,6 ved tilsetning av konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med kloroform (100 ml x 3). Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk. Dette ble renset ved rekrySTALLISERING to ganger fra etanol for å oppnå 73 mg (19%) av tittelforbindelsen som lysegule krystaller.

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ: 1.46 - 1.62 (2 H, m), 1.74 - 1.86 (1 H, m), 1.89 - 2.00 (1 H, m), 2.71 - 2.84 (1 H, m), 3.51 - 3.88 (5 H, m), 4.85 - 4.92 (0.5 H, m), 5.01 - 5.08 (0.5 H, m), 5.15 (1 H, d, J = 9.27 Hz), 7.50 (1 H, d, J = 3.42 Hz), 7.72 (1 H, d, J = 3.42 Hz), 8.19 (1 H, s).

Smp.: 237,2 - 241,6°C (spalting)

25 Elementæranalyse for: C₂₁H₂₀F₃N₅O₃S · 1,25 H₂O

Beregnet: C, 50,25, H, 4,52, N, 13,95.

Funnet: C, 50,10, H, 4,52, N, 14,09.

[EKSEMPEL 14]

30

5-amino-7-[3-(R)-(1-amino-1-(tiazol-2-yl)metyl)-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre [F2]

35

3-(R)-[1-amino-1-(tiazol-2-yl)metyl]pyrrolidin-di-trifluoracetat [F2] (473 mg, 1,15 mmol) ble tilsatt til en acetonitrilsuspensjon (10 ml) av 5-amino-6,7,8-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (253 mg, 0,8 mmol), og blandingen ble oppvarmet med

tilbakeløp i 18 timer i nærvær av trietylamin (3 ml). Etter spontan avkjøling ble løsningsmiddelet i reaksjonsoppløsningen avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (15 ml) og omrørt ved romtemperatur i 5 minutter. Denne saltsyreoppløsning ble vasket med kloroform (20 ml x 3) og deretter korrigert til en alkalisk væske ved å tilsette 30% vandig natriumhydroksydoopløsning under isavkjøling. Denne suspensjon ble korrigert til en væske med pH 7,6 ved å tilsette konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med kloroform (100 ml x 3). Det organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk. Dette ble renset ved rekrystallisering to ganger fra etanol for å oppnå 113 mg (29%) av tittelforbindelsen som lysegule krystaller.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ : 1.46 - 1.62 (2 H, m), 1.74 - 1.86 (1 H, m), 1.90 - 2.00 (1 H, m), 2.73 - 2.85 (1 H, m), 3.58 - 3.86 (5 H, m), 4.84 - 4.92 (0.5 H, m), 5.01 - 5.08 (0.5 H, m), 5.15 (1 H, d, $J = 9.27$ Hz), 7.50 (1 H, d, $J = 3.42$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J = 3.42$ Hz), 8.19 (1 H, s).

Smp.: 236,4 - 239,8°C (spalting)

Elementæranalyse for: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$

Beregnet: C, 50,70, H, 4,46, N, 14,08.

Funnet: C, 50,90, H, 4,42, N, 14,16.

[REFERANSEKSEMPEL 31]

1-[1-(R)-fenyletyl]-4-(R)-[(2-pyridyl)karbonyl]-2-pyrrolidon

I en nitrogen atmosfære og ved -78°C ble n-butyllitium (1,5 mol/l tetrahydrofuranoppløsning, 13,2 ml, 19,9 mmol) tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuranoppløsning (40 ml) av 2-brompyridin (1,94 ml, 19,9 mmol), og blandingen ble deretter omrørt i 10 minutter. Ved -78°C ble det til denne videre dråpevis tilsatt en tetrahydrofuranoppløsning (20 ml) av N-metyl-N-metoksy-1-[1-(R)-fenyletyl]-5-oksopyrrolidin-3-(R)-karboksamid (3,66 g, 13,2 mmol) og blandingen ble omrørt i 30

minutter. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 1 mol/l saltsyre (200 ml), oppvarmet til romtemperatur og deretter ekstrahert med dietyleter (200 ml x 2). Det oppnådde organiske lag ble vasket med mettet saltoppløsning (100 ml) og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og resten ble anvendt for siliagelkolonnekromatografi (silikagel 100 g). Ved eluering med et n-heksan:etylacetatsystem på fra (3:1) til (1:1) ble 1,97 g (52%) av tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (3 H, d, J = 7.08 Hz), 2.80 - 2.83 (2 H, m), 3.35 (1 H, t, J = 9.37 Hz), 3.61 (1 H, dd, J = 6.35, 9.37 Hz), 4.49 - 4.54 (1 H, m), 5.54 (1 H, q, J = 7.08 Hz), 7.25 - 7.38 (5 H, m), 7.47 - 7.50 (1 H, m), 7.86 (1 H, dt, J = 1.71, 7.81 Hz), 8.08 (1 H, d, J = 7.81 Hz), 8.64 - 8.65 (1 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 32]

4-(R)-[1-azido-1-(2-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

Under isavkjøling ble natriumborhydrid (233 mg, 6,15 mmol) tilsatt til en metanol (40 ml) oppløsning av 1-[1-(R)-fenyletyl]-4-(R)-[(2-pyridyl)karbonyl]-2-pyrrolidon (1,81 g, 6,15 mmol) og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med en mettet vandig ammoniumkloridoppløsning (50 ml), omrørt ved romtemperatur i 30 minutter og deretter ekstrahert med kloroform (100 ml x 3). Det organiske lag ble vasket med mettet saltoppløsning (50 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk for å oppnå 2,23 g (kvantitativt) av 4-(R)-[1-hydroksy-1-(2-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon som en fargeløs olje (1:1 blanding av isomerer). Denne ble til-

dannet til en diklormetan (40 ml) oppløsning, blandet med trietylamin (1,20 ml, 8,61 mmol) og metansulfonylchlorid (0,571 ml, 7,38 mmol) under isavkjøling og deretter omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble

vasket med en mettet vandig ammoniumkloridoppløsning (50 ml) og en mettet saltoppløsning (50 ml), det organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble deretter avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i N,N-dimetylformamid (15 ml), blandet med natriumazid (1,00 g, 15,4 mmol) og deretter oppvarmet ved 50°C i 15 timer. Etter isavkjøling ble reaksjonsoppløsningen blandet med vann (50 ml) og ekstrahert med etylacetat (50 ml x 2), og det resulterende organiske lag ble vasket med vann (40 ml x 3) og mettet saltoppløsning (40 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi (silikagel: 100 g). Ved eluering med et n-heksan:etylacetatsystem på fra (1:1) til (1:3) ble 754 mg (38%) av lavpolaritets-tittelforbindelsen [F1] og 651 mg (33%) av høypolaritets-tittelforbindelsen [F2] oppnådd påfølgende, hver som en fargeløs olje.

[F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (3 H, d, J = 7.20 Hz), 2.52 - 2.55 (2 H, m), 2.86 - 2.95 (2 H, m), 3.13 (1 H, dd, J = 5.62, 9.28 Hz), 4.50 (1 H, d, J = 7.32 Hz), 5.47 (1 H, q, J = 7.20 Hz), 7.23 - 7.34 (7 H, m), 7.75 (1 H, dt, J = 1.71, 7.69 Hz), 8.58 - 8.60 (1 H, m).

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.53 (3 H, d, J = 7.21 Hz), 2.23 (1 H, dd, J = 7.81, 17.09 Hz), 2.34 (1 H, dd, J = 9.03, 17.09 Hz), 2.86 - 2.96 (1 H, m), 3.13 (1 H, dd, J = 8.06, 10.13 Hz), 3.36 (1 H, dd, J = 6.35, 10.13 Hz), 4.45 (1 H, d, J = 8.55 Hz), 5.48 (1 H, q, J = 7.21 Hz), 7.26 - 7.36 (7 H, m), 7.75 (1 H, dt, J = 1.71, 7.69 Hz), 8.62 (1 H, d, J = 3.91 Hz).

[REFERANSEKSEMPEL 33]

4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

En etanol (30 ml) oppløsning av 4-(R)-[1-azido-1-(2-pyridyl)-metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (619 mg, 1,93 mmol) ble blandet med 10% palladium-karbon katalysator (53,8% fuktighet, 620 mg), og katalytisk hydrogenering ble gjennom-
 5 ført ved romtemperatur i 20 minutter under ordinært trykk. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert og filtratets løsningsmiddel ble avdampet under et redusert trykk. En diklormetan (20 ml) oppløsning av den resulterende rest ble blandet med di-tert-butyldikarbonat (463 mg, 2,12 mmol) og trietylamin
 10 (350 μ l, 2,51 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 17 timer. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den resulterende rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi (silikagel, 40 g). Ved eluering med et n-heksan:etylacetatsystem på fra (1:1) til (1:3) ble 750 mg (87%) av
 15 tittelforbindelsen [F1] oppnådd som en fargeløs amorf substans.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 4-(R)-[1-azido-1-(2-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon
 20 [F2] (50%).
 [F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.39 (3 H, d, J = 7.20 Hz), 1.44 (9 H, s),
 2.37 - 2.42 (1 H, m), 2.48 - 2.54 (1 H, m), 2.77 - 2.79 (1 H, m), 2.89
 25 - 2.94 (1 H, m), 3.25 - 3.27 (1 H, m), 4.82 - 4.84 (1 H, m), 5.40 (1
 H, q, J = 7.20 Hz), 5.89 (1 H, d, J = 7.32 Hz), 7.19 - 7.32 (7 H, m),
 7.65 (1 H, dt, J = 1.79, 7.69 Hz), 8.53 (1 H, d, J = 4.39 Hz).

[F2];
 30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.42 (9 H, s), 1.52 (3 H, d, J = 7.10 Hz),
 2.24 - 2.26 (1 H, m), 2.66 - 2.72 (1 H, m), 3.01 (1 H, dd, J = 8.33,
 10.04 Hz), 3.35 (1 H, dd, J = 6.61, 10.04 Hz), 4.72 (1 H, t, J = 8.33
 35 Hz), 5.46 (1 H, q, J = 7.10 Hz), 5.61 (1 H, d, J = 8.33 Hz), 7.19 -
 7.34 (7 H, m), 7.64 (1 H, dt, J = 1.72, 7.72 Hz), 8.52 - 8.54 (1 H,
 m).

[REFERANSEKSEMPEL 34]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]pyrrolidin [F1], [F2]

5

I en nitrogen atmosfære ble 1 M boran-tetrahydrofurankompleks (6,76 ml, 6,76 mmol) tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuran-oppløsning (15 ml) av 4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (668 mg, 1,69 mmol) under isavkjøling, og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Etter avdamping av løsningsmiddelet under et redusert trykk ble den resulterende rest blandet med 80% vannholdig etanol (15 ml) og oppvarmet med tilbakeløp i 4 timer i nærvær av trietylamin (1 ml). Etter spontan avkjøling av reaksjonsoppløsningen ble løsningsmiddelet avdampet under et redusert trykk, kloroform (50 ml) ble tilsatt til den oppnådde rest og det organiske lag ble deretter vasket med vann (40 ml) og mettet saltoppløsning (40 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi (silikagel, 20 g). Ved eluering med et kloroform:metanol-system på fra (100:0) til (95:5) ble 600 mg (93%) av tittel-

forbindelsen oppnådd som hvite krystaller.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (87%).

30 [F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.34 (3 H, d, J = 6.43 Hz), 1.47 (9 H, s), 1.67 - 1.70 (1 H, m), 2.23 - 2.35 (4 H, m), 2.67 - 2.69 (1 H, m), 2.86 - 2.91 (1 H, m), 3.13 (1 H, q, J = 6.43 Hz), 4.62 (1 H, t, J = 6.00 Hz), 6.35 (1 H, s), 7.10 - 7.13 (1 H, m), 7.13 - 7.33 (6 H, m), 7.57 - 7.62 (1 H, m), 8.50 (1 H, d, J = 4.16 Hz).

35

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.39 (3 H, d, J = 6.61 Hz), 1.46 (9 H, s),
1.71 - 1.74 (1 H, m), 1.91 - 1.94 (1 H, m), 2.22 - 2.36 (3 H, m), 2.66
5 (1 H, s), 2.94 - 2.95 (1 H, m), 3.15 - 3.17 (1 H, m), 4.60 - 4.63 (1
H, m), 6.60 - 6.69 (1 H, m), 7.04 - 7.08 (1 H, m), 7.21 - 7.32 (6 H,
m), 7.51 (1 H, dt, J = 1.71, 7.72 Hz), 8.47 (1 H, d, J = 4.16 Hz).

[REFERANSEKSEMPEL 35]

10

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-pyridyl)metyl]-1-
benzyloksykarbonylpyrrolidin [F1], [F2]

I en nitrogen atmosfære ble benzyklorformat (728 µl, 5,09
15 mmol) tilsatt dråpevis til en dikloretanoppløsning (20 ml) av
3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-pyridyl)metyl]-1-[1-
(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidin [F1] (648 mg, 1,70 mmol) under
isavkjøling og deretter ble blandingen oppvarmet med tilbake-
løp i 30 timer. Etter avdamping av løsningsmiddelet under et
20 redusert trykk ble resten anvendt for silikagelkolonne-
kromatografi (silikagel, 40 g). Ved eluering med et
kloroform:metanolsystem på fra (100:0) til (97:3) ble 500 mg
(72%) av tittelforbindelsen oppnådd som hvite krystaller.

25 Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 3-(R)-
[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-
fenyletyl]-2-pyrrolidin [F2] (61%).

[F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 - 1.45 (1 H, m), 1.42 (9 H, s), 1.86
30 - 1.94 (1 H, m), 2.59 - 2.62 (1 H, m), 3.04 - 3.11 (1 H, m), 3.22 -
3.33 (2 H, m), 3.54 - 3.58 (1 H, m), 4.66 - 4.72 (1 H, m), 5.09 (2
H, s), 5.71 - 5.73 (1 H, m), 7.16 - 7.34 (7 H, m), 7.63 (1 H, dt, J
= 1.71, 7.59 Hz), 8.53 (1 H, d, J = 3.92 Hz).

35

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (9 H, s), 1.58 - 1.67 (2 H, m), 2.61 - 2.67 (1 H, m), 3.27 - 3.55 (4 H, m), 4.70 - 4.80 (1 H, m), 5.10 (1 H, s), 5.12 (1 H, s), 5.71 - 5.78 (1 H, m), 7.17 - 7.36 (7 H, m), 7.60 - 7.63 (1 H, m), 8.55 (1 H, s).

[REFERANSEKSEMPEL 36]

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-pyridyl)metyl]-pyrrolidin [F1], [F2]

En etanol (20 ml) oppløsning av 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-pyridyl)metyl]-1-benzyloksykarbonylpyrrolidin [F1] (500 mg, 1,22 mmol) ble blandet med 10% palladium-karbon katalysator (53,8% fuktighet, 500 mg), og katalytisk hydrogenering ble gjennomført ved romtemperatur i 18 timer under ordinært trykk. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert og filtratets løsningsmiddel ble avdampet under et redusert trykk for å oppnå den urene tittelforbindelse som fargeløse krystaller. Disse ble anvendt i den etterfølgende reaksjon uten rensing.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-pyridyl)metyl]-1-benzyl-oksokarbonylpyrrolidin [F2].

[EKSEMPEL 15]

5-amino-7-[3-(R)-[1-amino-1-(2-pyridyl)metyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1-[(1R,2S)-2-fluorcyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-pyridyl)metyl]pyrrolidin [F1] (339 mg, 1,22 mmol) ble tilsatt til en acetonitrilsuspensjon (10 ml) av 5-amino-6,7,8-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (316 mg, 1,00 mmol), og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 14 timer i nærvær av trietylamin (0,5

ml). Etter avkjøling ble oppløsningsmiddelet i reaksjons-
 oppløsningen avdampet under et redusert trykk. Den resul-
 terende rest ble oppløst i kloroform (150 ml), vasket med 10%
 sitronsyre (80 ml) og mettet saltsyreoppløsning (80 ml) og
 5 tørket over vannfritt natriumsulfat, deretter ble løsnings-
 middelet avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest
 ble blandet med konsentrert saltsyre (10 ml) under isavkjø-
 ling, videre blandet med 1 mol/l vandig saltsyreoppløsning (5
 ml) ved romtemperatur og deretter vasket med kloroform (50 ml
 10 x 4), og den uoppløselige substans ble fjernet ved filtre-
 ring. Denne vandige saltsyreoppløsning ble korrigert til en
 alkalisk væske ved å tilsette 10 mol/l av en vandig natrium-
 hydroksydoppløsning. Denne suspensjon ble korrigert til en
 væske med pH 7,4 ved å tilsette konsentrert saltsyre og 1
 15 mol/l saltsyre og deretter ekstraheres blandingen med kloro-
 form (150 ml x 4). Det oppnådde organiske lag ble tørket
 over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet
 under et redusert trykk for å oppnå den urene tittelfor-
 bindelse som lysegule krystaller. Disse ble rensset ved
 20 rekrySTALLISERING fra etanol for å oppnå 316 mg (67%) av
 tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ : 1.45 - 1.47 (2 H, m), 1.75 - 1.77
 (1 H, m), 2.25 - 2.27 (1 H, m), 2.48 - 2.50 (1 H, m), 2.97 - 3.00 (1
 H, m), 3.30 - 3.83 (5 H, m), 4.76 (1 H, br. d, $J = 62.50$ Hz), 7.35
 - 7.44 (2 H, m), 8.52 (1 H, t, $J = 7.81$ Hz), 8.12 (1 H, s), 8.46 (1
 H, d, $J = 4.39$ Hz).

Smeltepunkt: 194 - 196°C

30 Elementæranalyse for: $0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{EtOH} \cdot \text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$

Beregnet: C, 57,03; H, 5,18; N, 13,85.

Funnet: C, 57,03; H, 5,11; N, 13,85.

[EKSEMPEL 16]

35

5-amino-7-(3-(R)-(1-amino-1-(2-pyridyl)metyl)-1-pyrro-
 lidinyl)-6,8-difluor-1-[(1R,2S)-2-fluorcyklopropyl]-1,4-
 dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre

3- (R) - [1-tert-butoksykarbonylamino-1- (2-pyridyl)metyl] -
 pyrrolidin [F2] (0,535 mmol) ble tilsatt til en acetonitrilsuspensjon (50 ml) av 5-amino-6,7,8-trifluor-1- [2- (S)-
 fluor-1- (R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karbok-
 5 sylsyre (169 mg, 0,534 mmol), og blandingen ble oppvarmet med
 tilbakeløp i 19 timer i nærvar av trietylamin (0,5 ml).
 Etter avkjøling ble oppløsningsmiddelet i reaksjonsopp-
 løsningen avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde
 rest ble oppløst i kloroform (50 ml), vasket med 10% sitron-
 10 syre (40 ml) og mettet saltsyreoppløsning (40 ml) og tørket
 over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsnings-
 middelet avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest
 ble blandet med konsentrert saltsyre (5 ml) under isavkjø-
 ling, videre blandet med 1 mol/l vandig saltsyreoppløsning (5
 15 ml) ved romtemperatur og deretter vasket med kloroform (50 ml
 x 5). Denne vandige saltsyreoppløsning ble korrigert til en
 alkalisk væske ved å tilsette 10 mol/l vandig natriumhydrok-
 sydoppløsning og hvorpå blandingen omrøres ved romtemperatur
 i 1 time. Denne suspensjon ble korrigert til en væske med pH
 20 7,4 ved å tilsette konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre
 og påfølgende ekstraksjon med kloroform (150 ml x 3). Det
 oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natrium-
 sulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert
 trykk for å oppnå den urene tittelforbindelse som lysegule
 25 krystaller. Disse ble rensset ved rekrystallisering fra
 etanol for å oppnå 136 mg (54%) av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ : 1.52 - 1.54 (3 H, m), 2.49 - 2.51
 (2 H, m), 3.41 - 3.86 (6 H, m), 4.69 - 4.77 (1 H, m), 7.35 - 7.42 (2
 H, m), 7.82 - 7.86 (1 H, m), 8.17 (1 H, s), 8.46 (1 H, s).

Smeltepunkt: 178 -180°C

Elementæranalyse for: $0,75\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$

Beregnet: C, 56,73; H, 4,86; N, 14,38.

35 Funnet: C, 56,50; H, 4,81; N, 14,29.

[EKSEMPEL 17]

5-amino-7-{3-(R)-[1-amino-1-(2-pyridyl)metyl]-1-pyrroli-
diny1}-6-fluor-1-[(1R,2S)-2-fluorcyklopropyl]-1,4-dihydro-8-
5 metyl-4-oksokinolin-3-karboksytsyre (F2: D91-5400)

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(2-pyridyl)metyl]pyrro-
lidin [F2] (1,00 mmol) ble tilsatt til en dimetylsulfoksyd-
suspensjon (3 ml) av 5-amino-6,7-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-
10 (R)-cyklopropyl]-1,4--dihydro-8-metyl-4-oksokinolin-3-karbok-
sytsyre (284 mg, 0,910 mmol), og blandingen ble omrørt ved
80°C i 93 timer i nærvær av N-metylpiperidin (0,146 ml, 1,09
mmol). Etter avkjøling ble løsningsmiddelet i reaksjonsopp-
løsningen avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde
15 rest ble oppløst i kloroform (50 ml), vasket med 10% sitron-
syre (50 ml) og mettet saltoppløsning (40 ml) og tørket over
vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsningsmiddelet
avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble
anvendt for silikagelkolonnekromatografi (silikagel, 40 g) og
20 eluert med et kloroform:metanolsystem på fra (100:0) til
(98:2) og deretter ble løsningsmiddelet i eluatet avdampet
under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble blandet med
konsentrert saltsyre (5 ml) under isavkjøling, videre blandet
med 1 mol/l vandig saltsyreoppløsning (5 ml) ved romtempe-
25 ratur og deretter vasket med kloroform (50 ml x 4). Denne
vandige saltsyreoppløsning ble korrigert til en alkalisk
væske ved å tilsette 10 mol/l vandig natriumhydroksydopp-
løsning. Denne suspensjon ble korrigert til en væske med pH
7,4 ved å tilsette konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre
30 og med påfølgende ekstraksjon med kloroform (150 ml x 3).
Det oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natri-
umsulfat, løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert
trykk og deretter ble den oppnådde rest delvis rensset ved
PTLC (Whatman, PLK5F, 150 Å) for å oppnå den urene tittel-
35 forbindelse som lysegule krystaller. Disse ble rensset ved
rekrySTALLISERING fra isopropylalkohol for å oppnå 70,0 mg
(16%) av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ : 1.02 - 1.11 (1 H, m), 1.46 - 1.59 (2 H, m), 2.20 - 2.26 (1 H, m), 2.23 (3 H, s), 2.58 - 2.61 (1 H, m), 3.13 - 3.17 (1 H, m), 3.45 - 3.64 (3 H, m), 3.87 - 3.92 (2 H, m), 4.78 - 4.83 (1 H, m), 7.34 - 7.45 (2 H, m), 7.85 - 7.87 (1 H, m), 8.27 (1 H, s), 8.45 (1 H, s).

Smeltepunkt: 127 - 129°C

Elementæranalyse for: $1,25\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$

10 Beregnet: C, 58,59; H, 5,63; N, 14,23.

Funnet: C, 58,69; H, 5,52; N, 14,25.

[REFERANSEKSEMPEL 37]

15 1-[1-(R)-fenyletyl]-4-(R)-[(3-pyridyl)karbonyl]-2-pyrrolidon

I en nitrogenatmosfære og ved -78°C ble n-butyllitium (1,5 mol/l tetrahydrofuranoppløsning, 18,1 ml, 27,2 mmol) tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuranoppløsning (200 ml) av 3-brom-
 20 pyrridin (2,61 ml, 27,2 mmol), og deretter ble blandingen omrørt i 10 minutter. Ved -78°C ble det til denne videre dråpevis tilsatt en tetrahydrofuranoppløsning (15 ml) av N-metyl-N-metoksy-1-[1-(R)-fenyletyl]-5-oksopyrrolidin-3-(R)-karboksamid (5,00 g, 18,1 mmol), og blandingen ble omrørt i
 25 30 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 1 mol/l saltsyre (100 ml), oppvarmet til romtemperatur og ekstrahert med kloroform (200 ml x 2), og deretter ble det resulterende organiske lag vasket med mettet saltoppløsning (100 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble
 30 avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi (silikagel 100 g). Ved eluering med et n-heksan:etylacetatsystem på fra (1:4) til (0:100) ble 2,16 g (41%) av tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul olje.

35 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (3 H, d, $J = 7.32$ Hz), 2.82 (2 H, d, $J = 7.32$ Hz), 3.20 - 3.27 (1 H, m), 3.70 - 3.74 (1 H, m), 3.97 - 4.01 (1 H, m), 5.51 - 5.55 (1 H, m), 7.26 - 7.47 (6 H, m), 8.21 (1 H, d, $J = 8.06$ Hz), 8.81 (1 H, d, $J = 4.39$ Hz), 9.09 (1 H, s).

[REFERANSEKSEMPEL 38]

4-(R)-[1-azido-1-(3-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

- 5 Under isavkjøling ble natriumborhydrid (580 mg, 15,3 mmol) tilsatt til en metanol (90 ml) oppløsning av 1-[1-(R)-fenyletyl]-4-(R)-[(3-pyridyl)karbonyl]-2-pyrrolidon (4,51 g, 15,3 mmol), og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30
10 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med en mettet vandig ammoniumkloridoppløsning (50 ml), omrørt i 30 minutter og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml x 3). Det organiske lag ble vasket med mettet saltoppløsning (50 ml) og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsnings-
15 middelet ble avdampet under et redusert trykk for å oppnå 3,88 g (86%) av et syntese mellomprodukt 4-(R)-[1-hydroksy-1-(3-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon som en fargeløs olje. Denne ble tildannet til en diklormetan (100 ml) oppløsning, blandet med trietylamin (3,10 ml, 22,3 mmol)
20 og metansulfonylklorid (1,52 ml, 19,7 mmol) under isavkjøling og deretter omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble vasket med en mettet vandig ammoniumkloridoppløsning (100 ml) og mettet saltoppløsning (100 ml), det organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og
25 deretter ble løsningsmiddelet avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i N,N-dimetylformamid (30 ml), blandet med natriumazid (2,49 g, 32,8 mmol) og deretter oppvarmet til 40°C i 14 timer. Etter isavkjøling ble reaksjonsoppløsningen blandet med vann (100 ml) og
30 ekstrahert med etylacetat (100 ml x 2), og det resulterende organiske lag ble vasket med vann (80 ml x 3) og mettet saltoppløsning (80 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonne-
35 kromatografi (silikagel: 100 g). Ved eluering med n-heksan: etylacetat (3:5), etylacetat og kloroform:metanol (90:10), ble 976 mg (23%) av lavpolaritets-tittelforbindelsen [F1] og 1,73 g (41%) av høypolaritets-tittelforbindelsen [F2] oppnådd påfølgende, hver som en fargeløs olje.

[F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (3 H, d, J = 7.08 Hz), 2.54 - 2.64 (3 H, m), 2.82 - 2.86 (1 H, m), 2.96 (1 H, dd, J = 5.86, 10.01 Hz), 4.44 (1 H, d, J = 7.33 Hz), 5.48 (1 H, q, J = 7.08 Hz), 7.21 - 7.62 (6 H, m), 7.64 (1 H, d, J = 6.10 Hz), 8.54 (1 H, d, J = 1.95 Hz), 8.63 (1 H, dd, J = 1.47, 4.86 Hz).

[F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (3 H, d, J = 7.08 Hz), 2.11 - 2.18 (1 H, m), 2.26 - 2.33 (1 H, m), 2.56 - 2.68 (1 H, m), 3.13 - 3.20 (2 H, m), 4.43 (1 H, d, J = 9.28 Hz), 5.46 - 5.53 (1 H, m), 7.24 - 7.38 (6 H, m), 7.63 (1 H, dt, J = 1.95, 7.81 Hz), 8.57 (1 H, d, J = 2.20 Hz), 8.64 (1 H, dd, J = 1.71, 4.88 Hz).

[REFERANSEKSEMPEL 39]

4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(3-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1], [F2]

En etanol (30 ml) oppløsning av 4-(R)-[1-azido-1-(3-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (976 mg, 3,04 mmol) ble blandet med 10% palladium-karbonkatalysator (53,8% fuktighet, 1,00 g), og katalytisk hydrogenering ble gjennomført ved romtemperatur i 1 time under ordinært trykk. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert og filtratets oppløsningsmiddel ble avdampet under et redusert trykk. En diklormetan (20 ml) oppløsning av den oppnådde rest ble blandet med tert-butyldikarbonat (729 mg, 3,34 mmol) og trietylamin (551 µl, 3,95 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi (silikagel, 20 g). Ved eluering med et kloroform:metanolsystem på fra (100:0) til (95:5), ble 654 mg (54%) av tittelforbindelsen [F1] oppnådd som en fargeløs amorf substans.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 4-(R)-[1-azido-1-(3-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (36%).

[F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (9 H, s), 1.47 (3 H, d, J = 7.32 Hz),
2.44 - 2.50 (1 H, m), 2.57 - 2.64 (1 H, m), 2.63 - 2.67 (1 H, m), 2.83
5 - 2.87 (1 H, m), 2.97 - 3.01 (1 H, m), 4.68 - 4.72 (1 H, m), 4.91 -
4.95 (1 H, m), 5.48 (1 H, q, J = 7.32 Hz), 7.21 - 7.32 (6 H, m), 7.55
(1 H, d, J = 7.81 Hz), 8.52 - 8.55 (2 H, m).

[F2];

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.39 (9 H, s), 1.53 (3 H, d, J = 7.17 Hz),
2.13 (1 H, dd, J = 8.08, 16.9 Hz), 2.27 (1 H, dd, J = 8.57, 16.4 Hz),
2.61 - 2.65 (1 H, m), 3.11 - 3.16 (1 H, m), 3.25 - 3.30 (1 H, m), 4.62
- 4.66 (1 H, m), 4.77 - 4.81 (1 H, m), 5.48 (1 H, q, J = 7.17 Hz),
15 7.26 - 7.36 (6 H, m), 7.54 (1 H, d, J = 7.35 Hz), 8.54 (2 H, dd, J
= 1.71, 4.90 Hz).

[REFERANSEKSEMPEL 40]

20

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(3-pyridyl)metyl-1-[1-(R)-fenyletyl]pyrrolidin [F1], [F2]

I en nitrogenatmosfære ble 1 M boran-tetrahydrofurankompleks
25 (7,74 ml, 7,74 mmol) tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuran-
oppløsning (12 ml) av 4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(3-pyridyl)metyl-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F1] (612
mg, 1,55 mmol) under isavkjøling og blandingen ble deretter
omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Etter avdampning av
30 løsningsmiddelet under et redusert trykk ble den oppnådde
rest oppløst i 80% vannholdig etanol (20 ml) og oppvarmet med
tilbakeløp i 4 timer i nærvær av trietylamin (1 ml). Etter
spontan avkjøling av reaksjonsoppløsningen ble løsnings-
middelet avdampet under et redusert trykk, kloroform (40 ml)
35 ble tilsatt til den oppnådde rest og deretter ble det orga-
nisme lag vasket med vann (30 ml) og mettett saltoppløsning
(30 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsnings-
middelet ble avdampet under et redusert trykk og den oppnådde
rest ble anvendt for silikagelkolonnekromatografi (silikagel,

10 g). Ved eluering med et kloroform:metanolsystem på fra (100:0) til (97:3), ble 461 mg (78%) av tittelforbindelsen oppnådd som hvite krystaller.

- 5 Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 4-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(3-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]-2-pyrrolidon [F2] (71%).
[F1];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (3 H, d, J = 6.59 Hz), 1.49 (9 H, s),
10 2.17 - 2.25 (2 H, m), 2.42 - 2.45 (2 H, m), 2.95 - 3.16 (2 H, m), 4.53
- 4.57 (1 H, m), 6.44 - 6.48 (1 H, m), 7.21 - 7.35 (6 H, m), 7.52 -
7.54 (1 H, m), 8.46 (1 H, dd, J = 1.47, 4.88 Hz), 8.50 (1 H, s).

15 [F2];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (3 H, d, J = 6.59 Hz), 1.47 (9 H, s),
2.00 - 2.04 (2 H, m), 2.20 - 2.26 (1 H, m), 2.36 - 2.41 (2 H, m), 3.14
20 - 3.21 (2 H, m), 4.53 - 4.56 (1 H, m), 6.99 - 7.01 (1 H, m), 7.10 -
7.13 (1 H, m), 7.26 - 7.35 (6 H, m), 8.35 - 8.39 (2 H, m).

[REFERANSEKSEMPEL 41]

25

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(3-pyridyl)metyl]-pyrrolidin [F1],[F2]

En etanol (10 ml) oppløsning av 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(3-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]pyrrolidin
30 [F1] (105 mg, 0,275 mmol) ble blandet med 10% palladium-karbonkatalysator (53,8% fuktighet, 1,05 mg), og katalytisk hydrogenering ble gjennomført ved 40°C i 23 timer under ordinært trykk. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert og filtra-
35 tets løsningsmiddel ble avdampet under et redusert trykk for å oppnå den urene tittelforbindelse som fargeløse krystaller. Disse ble anvendt direkte i den påfølgende reaksjon.

Den samme reaksjon ble også gjennomført med hensyn til 3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(3-pyridyl)metyl]-1-[1-(R)-fenyletyl]pyrrolidin [F2].

5 [EKSEMPEL 18]

5-amino-7-(3-(R)-[1-amino-1-(3-pyridyl)metyl]-1-pyrrolidinyl)-6,8-difluor-1-[(1R,2S)-2-fluorcyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre

10

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(3-pyridyl)metyl]pyrrolidin [F1] (70 mg, 0,252 mmol) ble tilsatt til en acetonitrilsuspensjon (3 ml) av 5-amino-6,7,8-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karbok-
 15 sylsyre (87,0 mg, 0,275 mmol) og blandingen ble oppvarmet med tilbaketilbake i 19 timer i nærvær av trietylamin (0,3 ml). Etter avkjøling ble løsningsmiddelet i reaksjonsoppløsningen avdampet under et redusert trykk. Den resulterende rest ble oppløst i kloroform (50 ml), vasket med 10% sitronsyre (40
 20 ml) og mettet saltoppløsning (40 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat, deretter ble løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (2 ml) under isavkjøling, videre blandet
 med 1 mol/l vandig saltsyreoppløsning (2 ml) ved romtempe-
 25 ratur og deretter vasket med kloroform (30 ml x 4), og den uoppløselige substans ble fjernet ved filtrering. Denne saltsyreoppløsning ble korrigert til en alkalisk væske ved å tilsette 10 mol/l vandig natriumhydroksydoppløsning. Denne suspensjon ble korrigert til en væske med pH 7,4 ved å til-
 30 sette konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre og ble deretter ekstrahert med kloroform (150 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk for å oppnå den urene tittelforbindelsen som lysegule krystaller.
 35 Disse ble renset ved rekrySTALLISERING fra etanol-vandig ammoniakk for å oppnå 65,1 mg (54%) av tittelforbindelsen.
¹H-NMR (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ: 1.32 - 1.38 (2 H, m), 1.54 - 1.58 (1 H, m), 2.19 - 2.21 (1 H, m), 2.30 - 2.35 (1 H, m), 2.79 - 2.81 (1

H, m), 3.08 - 3.10 (1 H, m), 3.34 - 3.69 (41 H, m), 4.77 - 4.81 (1 H, dm), 7.43 (1 H, d, J = 7.57 Hz), 7.79 (1 H, d, J = 7.57 Hz), 8.12 (1 H, s), 8.43 - 8.45 (2 H, m).

Smeltepunkt: 263 - 265°C (spalting)

5 Elementæranalyse for: $0,25\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$

Beregnet: C, 57,80; H, 4,74; N, 14,65.

Funnet: C, 57,62; H, 4,81; N, 14,30.

[EKSEMPEL 19]

10

5-amino-7-{3-(R)-[1-amino-1-(3-pyridyl)metyl]-1-pyrrolidinyl}-6,8-difluor-1-[(R,2S)-2-fluorcyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre

15

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(3-pyridyl)metyl]pyrrolidin [F2] (0,461 mmol) ble tilsatt til en acetonitrilsuspensjon (5 ml) av 5-amino-6,7,8-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (156 mg, 0,493 mmol), og blandingen ble oppvarmet med tilbaketløp i

20

19 timer i nærvær av trietylamin (0,5 ml). Etter avkjøling ble løsningsmiddelet i reaksjonsoppløsningen avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i kloroform (50 ml), vasket med 10% sitronsyre (40 ml) og mettet saltoppløsning (40 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat, og

25

deretter ble løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (5 ml) under isavkjøling, videre blandet med 1 mol/l vandig saltsyreoppløsning (5 ml) ved romtemperatur og deretter vasket med kloroform (50 ml x 5). Denne vandige salt-

30

syreoppløsning ble korrigert til en alkalisk væske ved å tilsette 10 mol/l vandig natriumhydroksydoopløsning, videre korrigert til en væske med pH 7,4 ved å tilsette konsentrert saltsyre og 1 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med kloroform (150 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble tørket

35

over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk for å oppnå den urene tittelforbindelse som lysegule krystaller. Disse ble rensset ved rekrystallisering fra etanol for å oppnå 71,5 mg (32%) av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ: 1.36 - 1.45 (2 H, m), 1.53 - 1.59 (2 H, m), 2.42 - 2.47 (1 H, m), 3.40 - 3.81 (6 H, m), 4.95 - 5.01 (1 H, dm), 7.46 (1 H, d, J = 6.35 Hz), 7.83 (1 H, d, J = 7.57 Hz), 8.18 (1 H, s), 8.44 - 8.48 (2 H, m).

Smeltepunkt: 123 -126°C (spalting).

Elementæranalyse for: 1H₂O · C₂₃H₂₂F₃N₅O₃

Beregnet: C, 56,21; H, 4,92; N, 14,25.

Funnet: C, 56,43; H, 4,87; N, 14,05.

[EKSEMPEL 20]

5-amino-7-{3-(R)-[1-amino-1-(3-pyridyl)metyl]-1-pyrroli-
dinyll}-6-difluor-1-[(1R,2S)-2-fluorcyklopropyl]-1,4-dihydro-
8-metyl-4-oksokinolin-3-karboksylsyre

3-(R)-[1-tert-butoksykarbonylamino-1-(3-pyridyl)metyl]pyrro-
lidin [F2] (1,60 mmol) ble tilsatt til en dimetylsulfoksyd-
suspensjon (3 ml) av 5-amino-6,7-trifluor-1-[2-(S)-fluor-1-
(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-8-metyl-4-oksokinolin-3-karbok-
sylsyre (427 mg, 1,33 mmol), og blandingen ble omrørt ved
80°C i 161 timer i nærvær av N-metylpiperidin (0,356 ml, 2,93
mmol). Etter avkjøling ble løsningsmiddelet i reaksjons-
oppløsningen avdampet under et redusert trykk. Den oppnådde
rest ble oppløst i kloroform (1000 ml), vasket med 10%
sitronsyre (50 ml) og mettet saltoppløsning (40 ml) og tørket
over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble
løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk. Den
oppnådde rest ble blandet med konsentrert saltsyre (5 ml)
under isavkjøling, videre blandet med 1 mol/l vandig salt-
syreoppløsning (5 ml) ved romtemperatur og deretter vasket
med kloroform (30 ml x 4). Denne vandige saltsyreoppløsning
ble korrigert til en alkalisk væske ved å tilsette 10 mol/l
vandig natriumhydroksydoppløsning. Denne suspensjon ble
korrigert til en væske med pH 7,4 ved å tilsette konsentrert
saltsyre og 1 mol/l saltsyre og deretter ekstrahert med
kloroform (150 ml x 3). Det oppnådde organiske lag ble

tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet under et redusert trykk og deretter ble den oppnådde rest delvis rensset ved PTLC (Whatman, PLK5F, 150 Å) for å oppnå 100 mg av den urene tittelforbindelse som lysegule krystaller. Disse ble rensset ved rekrystallisering fra isopropylalkohol for å oppnå 62,2 mg (10%) av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 mol/l NaOD) δ: 1.04 - 1.06 (1 H, m), 1.11 - 1.13 (1 H, m), 1.45 - 1.49 (2 H, m), 1.58 - 1.60 (1 H, m), 2.23 (3 H, s), 2.56 - 2.59 (1 H, m), 3.14 - 3.16 (1 H, m), 3.49 - 3.51 (1 H, m), 3.59 - 3.62 (2 H, m), 3.85 - 3.89 (2 H, m), 4.88 - 5.04 (1 H, dm), 7.46 (1 H, s), 7.86 (1 H, d, J = 7.34 Hz), 8.27 (1 H, s), 8.45 (1 H, d, J = 4.89 Hz), 8.51 (1 H, s).

Smeltepunkt: 213 -215°C

Elementæranalyse for: 0,5H₂O · C₂₄H₂₅F₂N₅O₃

Beregnet: C, 60,24; H, 5,48; N, 14,64

Funnet: C, 60,46; H, 5,46; N, 14,55.

Antibakterielle aktiviteter for forbindelsene ifølge oppfinnelsen ble målt i overensstemmelse med den standardmetode som er spesifisert av Japan Society of Chemotherapy, og hvori resultatene er vist i den etterfølgende tabell som MIC verdier (µg/ml). I denne forbindelse, er MIC verdier for levofloksacin (LVFX), ciprofloksacin (CPFX) og 5-amino-7-[3-(R)-[1-(S)-aminoetylpyrrolidin-1-yl]-6-fluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-8-metyl-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (kontrolllegemiddel 1) beskrevet i WO 9 623 782 også vist for sammenligningsformål sammen med MIC verdiene for forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

TABELL
Antibakteriell aktivitet

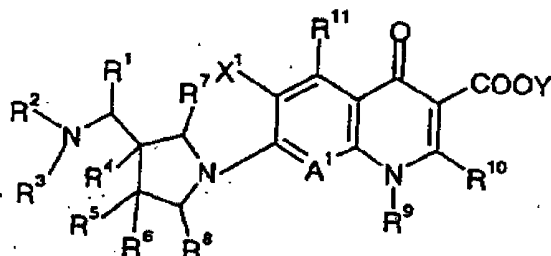
(Del 1)

Bakterie/forbindelse (Eksempel nr.)										
	1	2	3	4	5	6	8	10	11	
E. coli NIHJ	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	0,006	≤0,003	≤0,003	≤0,003	
S. flexneri 2A 5503	0,006	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	0,013	0,006	≤0,003	≤0,003	
Pr. Vulgaris 08601	0,1	0,025	0,025	0,013	0,013	0,1	0,2	0,1	0,05	
K. pneumoniae TYPE 1	0,05	0,013	0,025	0,025	0,013	0,05	0,05	0,013	0,025	
Ser. marcescens 10100	0,1	0,05	0,05	0,025	0,025	0,1	0,2	0,1	0,05	
Ps. aeruginosa 32104	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	
Ps. aeruginosa 32121	0,1	0,025	0,05	0,05	0,025	0,1	0,1	0,1	0,05	
X. maltophilia ITD 1275	0,1	0,025	0,025	0,05	0,025	0,1	0,2	0,05	0,05	
S. aureus FDA 209P	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	
S. epidermidis 56500	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	0,006	≤0,003	≤0,003	≤0,003	
Str. pyrogenes G-36	0,013	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	0,013	
E. faecalis ATCC 19433	0,05	0,006	0,013	0,006	0,006	0,025	0,025	0,025	0,025	
S. aureus 870307	0,025	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	0,013	0,013	0,006	0,025	
Str. pneumoniae J24	0,006	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	0,006	

TABELL
Antibakteriell aktivitet
(Del 2)

Bakterie/forbindelse (Eksempel nr.)	12	16	17	19	20	LVFX	CPFX	Kontrollege- middel 1
E. coli METH	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	0,006	0,013	≤0,003	0,006
S. flexneri 2A 5503	≤0,003	≤0,003	0,006	≤0,003	0,006	0,025	0,006	0,006
Pr. Vulgaris 08601	0,013	0,025	0,05	0,025	0,025	0,13	≤0,003	0,013
K. pneumoniae TYPE 1	0,025	0,025	0,05	0,025	0,05	0,1	0,025	0,05
Ser. marcescens 10100	0,025	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,025	0,1
Ps. aeruginosa 32104	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,05	0,1
Ps. aeruginosa 32121	0,05	0,05	0,1	0,05	0,05	0,1	0,025	0,05
X. maltophilia IID 1275	0,05	0,1	0,05	0,1	0,2	0,39	0,78	0,2
S. aureus FDA 209P	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	0,2	0,1	≤0,003
S. epidermidis 56500	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	0,39	0,2	≤0,003
Str. pyrogenes G-36	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	0,2	1,56	≤0,003
E. faecalis ATCC 19433	0,006	0,013	0,025	0,025	0,025	0,78	0,78	0,025
S. aureus 870307	≤0,003	0,006	0,013	0,025	0,05	>6,25	3,13	0,025
Str. pneumoniae J24	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	≤0,003	0,78	0,1	≤0,003

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er en kinolonforbindelse som er representert ved den etterfølgende formel

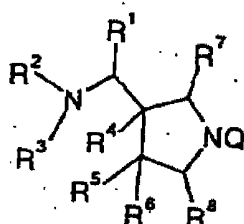


- 10 hvor substituenten R^1 er en aromatisk substituent, som er anvendbare som antibakterielle forbindelser på grunn av deres utmerkede antibakterielle aktivitet overfor Gram-negative bakterier og Gram-positive bakterier og også overfor forskjellige legemiddelresistente stammer.

PATENTKRAV

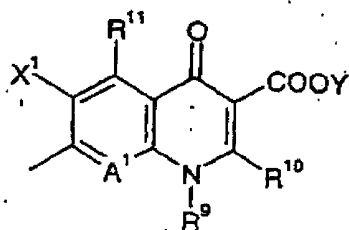
1. Forbindelse,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den er representert
 5 ved den etterfølgende formel (I), dens salter eller hydrater
 derav

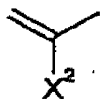


(I)

- 15 hvor R¹ representerer en fenylgruppe eller en naftylgruppe,
 som hver eventuelt er substituert med en alkoksygruppe med
 fra 1 til 6 karbonatomer eller med opp til to halogenatomer,
 eller R¹ representerer en furylgruppe, en tiazolylgruppe
 eller en pyridylgruppe;
 20 R₂ og R₃ representerer hver, uavhengig av hverandre, et
 hydrogenatom eller en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbon-
 atomer,
 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ og R⁸ representerer hver et hydrogenatom;
 Q representerer en delstruktur som er representert ved den
 25 etterfølgende formel



- hvor R⁹ representerer en cyklisk alkylgruppe med fra 3 til 6
 karbonatomer som kan være substituert med et halogenatom;
 35 R¹⁰ representerer et hydrogenatom;
 R¹¹ representerer et hydrogenatom eller en aminogruppe;
 X¹ representerer et halogenatom eller et hydrogenatom,
 A¹ representerer et nitrogenatom eller en delstruktur
 representert ved en formel (II)



(II)

- 5 hvor X^2 representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en
halogenometoksygruppe, en alkylgruppe med fra 1 til 6
karbonatomer, eller en alkoksygruppe med fra 1 til 6
karbonatomer,
 X^2 og ovennevnte R^9 kan være integrert til å danne en 4 til 7
10 leddet ringstruktur ved å innlemme en del av moderskjelettet,
og den således dannede ring kan inneholde et oksygenatom,
nitrogenatom eller svovelatom som et ringbestanddelsatom, og
ringen kan også ha en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbon-
atomer som en substituent, og
15 Y representerer et hydrogenatom.

2. Forbindelse som angitt i krav 1, dens salter eller
hydrater derav,

- k a r a k t e r i s e r t v e d at Q i formel (I) er 6-
20 karboksy-9-fluor-2,3-dihydro-3-(S)-metyl-7-okso-7H-pyrido-
[1,2,3-de] [1.4]benzoksazin-10-yl gruppe.

3. Forbindelse som angitt i krav 1, dens salter eller
hydrater derav,

- 25 k a r a k t e r i s e r t v e d at Q i formel (I) er 8-
amino-6-karboksy-9-fluor-2,3-dihydro-3-(S)-metyl-7-okso-7H-
pyrido[1,2,3-de] [1.4]benzoksazin-10-yl gruppe.

4. Forbindelse som angitt i krav 1, dens salter eller
30 hydrater derav,

- k a r a k t e r i s e r t v e d at Q i formel (I) er 3-
karboksy-6-fluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-
dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-7-yl gruppe.

- 35 5. Forbindelse som angitt i krav 1, dens salter eller
hydrater derav,

- k a r a k t e r i s e r t v e d at Q i formel (I) er 3-
karboksy-8-klor-6-fluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-
1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yl gruppe.

6. Forbindelse som angitt i krav 1, dens salter eller hydrater derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at Q i formel (I) er 3-karboksy-6-fluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-8-metoksy-
5 1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yl gruppe.

7. Forbindelse som angitt i krav 1, dens salter eller hydrater derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at Q i formel (I) er 3-karboksy-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-8-metoksy-1,4-
10 dihydro-4-oksokinolin-7-yl gruppe.

8. Forbindelse som angitt i krav 1, dens salter eller hydrater derav,

15 k a r a k t e r i s e r t v e d at Q i formel (I) er 3-karboksy-6-fluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-8-difluor-metoksy-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yl gruppe.

9. Forbindelse som angitt i krav 1, dens salter eller hydrater derav,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d at Q i formel (I) er 3-karboksy-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-8-difluormetoksy-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yl gruppe.

25 10. Forbindelse som angitt i krav 1, dens salter eller hydrater derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at Q i formel (I) er 3-karboksy-6-fluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-8-metyl-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yl gruppe.

30

11. Forbindelse som angitt i krav 1, dens salter eller hydrater derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at Q i formel (I) er 5-amino-3-karboksy-6-fluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-8-
35 metoksy-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yl gruppe.

12. Forbindelse som angitt i krav 1, dens salter eller hydrater derav,

karakterisert ved at Q i formel (I) er 5-amino-3-karboksy-6-fluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-8-metyl-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yl gruppe.

- 5 13. Forbindelse som angitt i krav 1, dens salter eller hydrater derav, karakterisert ved at Q i formel (I) er 5-amino-3-karboksy-6,8-difluor-1-[2-(S)-fluor-1-(R)-cyklopropyl]-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yl gruppe.

10

14. Forbindelse som angitt i krav 1, dens salter eller hydrater derav, karakterisert ved at forbindelsen med formel (I) er en stereokjemisk ren forbindelse.

15

15. Forbindelse som angitt i krav 1, dens salter eller hydrater derav, karakterisert ved at R⁹ er en cyklopropylgruppe med et halogenatom som en substituent.

20

16. Forbindelse som angitt i krav 15, dens salter eller hydrater derav, karakterisert ved at cyklopropylgruppen med et halogenatom som en substituent er en 1,2-cis-halogenocyklopropylgruppe.

25

17. Forbindelse som angitt i krav 16, dens salter eller hydrater derav, karakterisert ved at cyklopropylgruppen med et halogenatom som en substituent er en stereokjemisk ren substituent.

30

18. Forbindelse som angitt i krav 17, dens salter eller hydrater derav, karakterisert ved at cyklopropylgruppen med et halogenatom som en substituent er en (1R,2S)-2-halogenocyklopropylgruppe.

35

19. Forbindelse som angitt i krav 18, dens salter eller hydrater derav,

karakterisert ved at halogenatomet i syklopropylgruppen med et halogenatom som en substituent er et fluoratom.

20. Medikament,

karakterisert ved at det omfatter forbindelsen som angitt i krav 1, dens salter eller hydrater derav, som aktiv bestanddel.

21. Fremgangsmåte for fremstilling av et medikament,

karakterisert ved at den omfatter å utforme forbindelsen som angitt i krav 1, dens salter eller hydrater derav, som en aktiv bestanddel.

22. Anvendelse av forbindelsen som angitt i krav 1, dens salter eller hydrater derav, for fremstilling av et antibakterielt middel.