



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 375 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 401/10
C 07 D 215:56
C 07 D 213:24

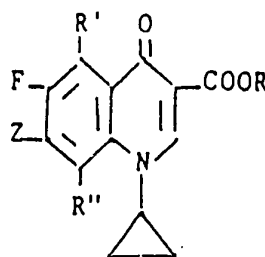
DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 343 959 3	(22)	11.09.90	(44)	31.10.91
(31)	07/405,993	(32)	13.09.89	(33)	US
(71)	siehe (73)				
(72)	Leshner, George Y., Dr., verstorben; Singh, Baldev, Dr., US; Reuman, Michael, Dr., US; Daum, Sol J., Dr., US				
(73)	STERLING DRUG INC., 90 Park Avenue, New York, 10016, US				
(74)	Hübner, Neumann, Radwer, Rechtsanwalt und Patentanwälte, Frankfurter Allee 286, O - 1130 Berlin, DE				

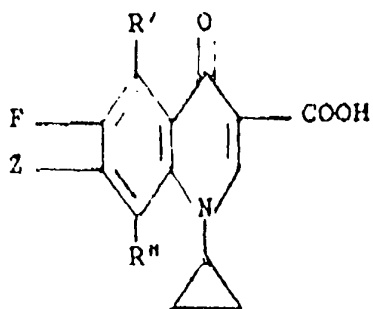
(54) Pyridinyl-Chinolon-Verbindungen, ihre Herstellung und Verwendung

(55) Pyridinyl-Chinolon-Verbindungen;
4-Oxo-3-chinolincarbonsäuren; Verfahren; Herstellung;
Verwendung, antibakterielle Mittel
(57) Die Erfindung bezieht sich auf
Pyridinyl-Chinolon-Verbindungen, insbesondere auf neue
4-Oxo-3-chinolincarbonsäuren, ihre Herstellung und
Verwendung als antibakterielle Mittel. Die Verbindungen
haben die allgemeine Formel worin R Wasserstoff oder ein
kurzkettiger Alkyl-Rest (im folgenden Niederalkyl-Rest
genannt) ist; R' aus einer Wasserstoff, Fluor und -SR'''
enthaltenden Gruppe ausgewählt ist, wobei R''' ein Phenyl-,
Benzyl- oder ein Niederalkyl-Rest ist; R'' aus einer
Wasserstoff, Fluor und -SR''' enthaltenden Gruppe
ausgewählt ist unter der Bedingung, daß, wenn R''
Wasserstoff ist, R' ebenfalls Wasserstoff ist und Z
insbesondere ein 3-Pyridinyl- oder 4-Pyridinyl-Rest ist, der
durch eine bis drei Niederalkyl-Gruppen oder ein N-Oxid
substituiert wurde. Formel

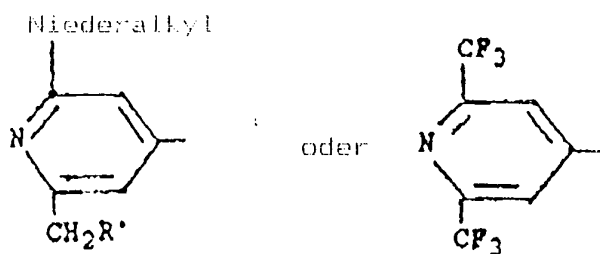


Patentansprüche:

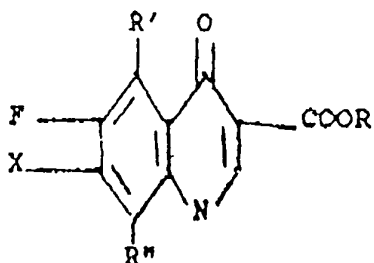
1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



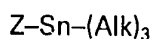
worin R^I und R^{II} Wasserstoff oder Fluor sind, unter der Bedingung, daß, wenn R^{II} Wasserstoff ist, auch R^I Wasserstoff und Z ein 3-Pyridinyl-Rest oder ein 4-Pyridinyl-Rest ist, substituiert durch eine bis zu drei Niederalkyl-Gruppen oder durch ein N-Oxid davon, unter der Bedingung, daß Z kein 2,6-Dimethyl-4-pyridinyl-Rest sein kann; oder daß Z eine Gruppe der Formel



ist, wobei R⁰ ein Acetoxy-, ein Hydroxy-, ein Chlor-, ein Amino-, ein Niederalkylamino-, ein Di-Niederalkylamino- oder ein Niederalkoxy-Rest ist, wobei in dieser Definition von Z der Niederalkyl- und der Niederalkoxy-Rest jeden Vorkommens von 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist; welches (a) das Reagieren einer Verbindung der Formel

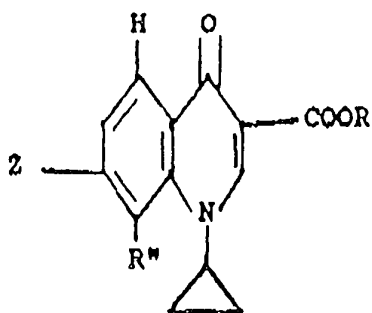


wobei R ein Niederalkyl-Rest von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, R^I, R^{II} und X Chlor, Brom oder Jod ist, mit einer Verbindung der Formel:



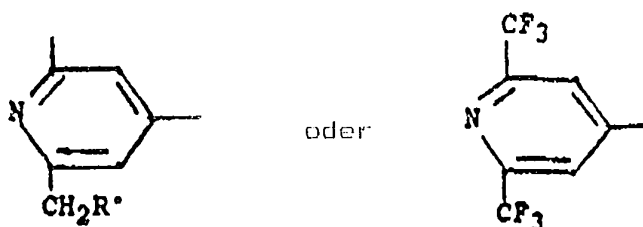
umfaßt, worin Alk ein Alkyl-Rest von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist und Z die oben angegebene Bedeutung hat, in Anwesenheit von einem Palladium-Komplex-Katalysator; und b) Hydrolysieren des erhaltenen Esters, wobei X durch Z ersetzt wird.

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

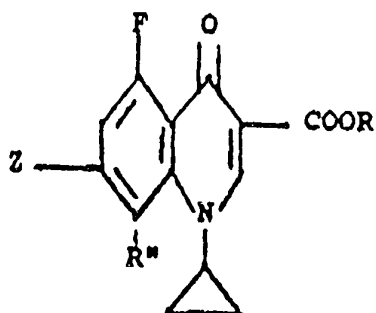


worin R Wasserstoff oder ein Niederalkyl-Rest ist, R^{II} aus einer Wasserstoff, Fluor und -SR^{III} enthaltenden Gruppe ausgewählt ist, wobei R^{III} ein Phenyl-, Benzyl- oder Niederalkyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Z ein 3-Pyridinyl- oder 4-Pyridinyl-Rest ist, substituiert durch eine bis zu drei Niederalkyl-Gruppen oder durch ein N-Oxid davon, unter der Bedingung, daß Z kein 2,6-Dimethyl-4-pyridinyl-Rest sein kann oder daß Z eine Gruppe der Formel

Niederalkyl



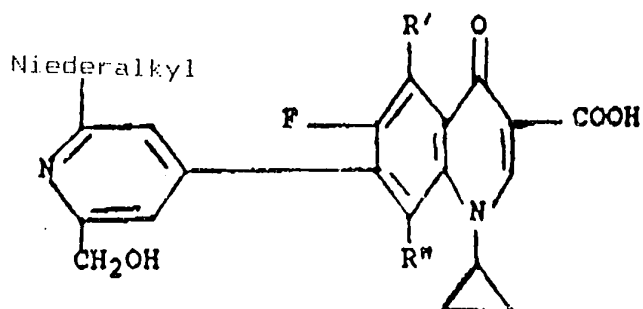
ist, wobei R⁰ ein Acetoxy-, ein Hydroxy-, ein Chlor-, ein Amino-, ein Niederalkylamino-, ein Di-Niederalkylamino- oder ein Niederalkoxy-Rest ist, wobei in den Definitionen von R, R^{III} und Z der Niederalkyl- und der Niederalkoxy-Rest jeden Vorkommens von 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist; welches (a) das Reagieren einer Verbindung der Formel



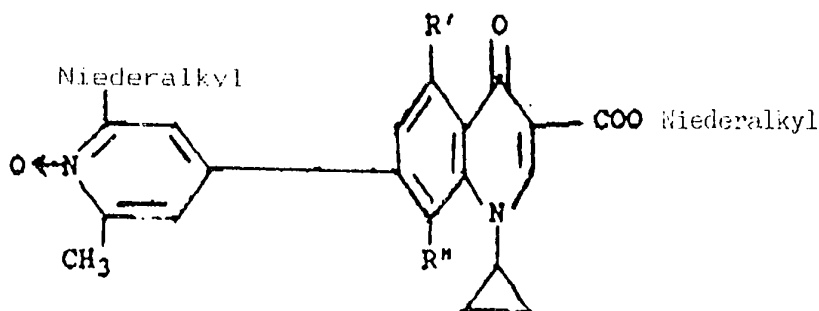
mit einem Sulfid, R^{III} SH, in Anwesenheit von Natriumhydrid umfaßt, um eine Verbindung herzustellen, wobei R -SR^{III} ist und

(b) Erhitzen der letztgenannten Verbindung mit Raney-Nickel, um die -SR^{III}-Gruppe durch Wasserstoff zu ersetzen.

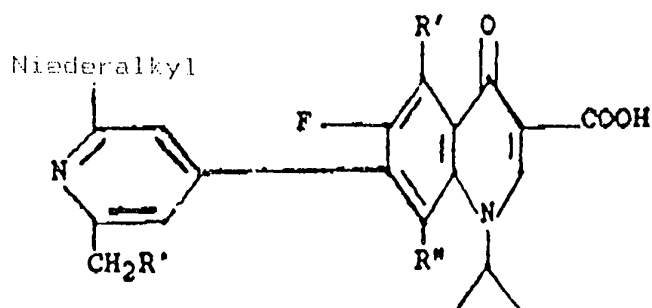
3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



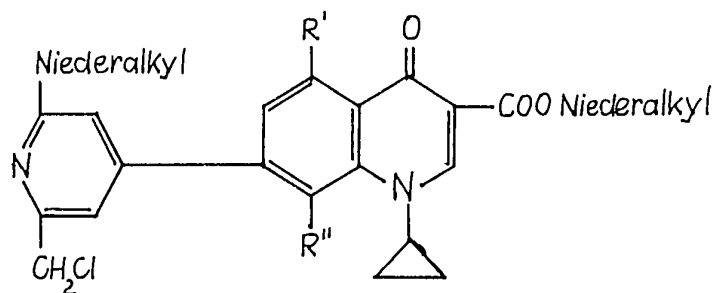
worin R^I und F'' Wasserstoff oder Fluor sind unter der Bedingung, daß, wenn R^{II} Wasserstoff ist, auch R^I Wasserstoff ist, welches das Reagieren einer Verbindung der Formel



mit Essigsäureanhydrid umfaßt und Hydrolysieren der letztgenannten mit einer Säure oder Base.
4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

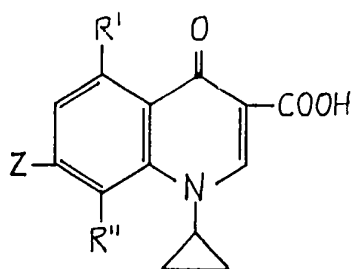


worin R^I aus einer Wasserstoff, Fluor und -SR^{III} enthaltenden Gruppe ausgewählt ist, wobei R^{III} ein Phenyl-, ein Benzyl- oder ein Niederalkyl-Rest ist;
R^{II} aus einer Wasserstoff, Fluor und -SR^{III} enthaltenden Gruppe ausgewählt ist, vorausgesetzt, daß, wenn R^{II} Wasserstoff ist, R^I auch Wasserstoff ist und R⁰ ein Amino-, ein Niederalkylamino-, ein Di-Niederalkylamino- oder ein Niederalkoxy-Rest ist, daß das Niederalkyl-Element der besagten R⁰-Gruppen von 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, welches das Reagieren einer Verbindung der Formel



mit Ammoniak, einem Niederalkylamin, einem Di-Niederalkylamin oder beziehungsweise mit einem Alkalimetall-Niederalkoxid umfaßt und Hydrolysieren des erhaltenen Esters zur freien Carbonsäure.

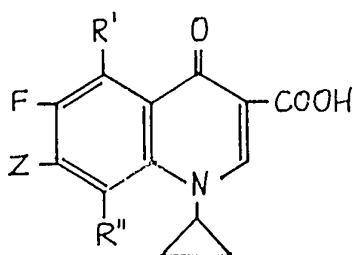
5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



wobei R^I aus einer Wasserstoff, Fluor und -SR^{III} enthaltenden Gruppe ausgewählt ist, wobei R^{III} ein Phenyl-, Benzyl- oder Niederalkyl-Rest ist, vorausgesetzt daß, wenn R^{II} Wasserstoff ist, auch R^I Wasserstoff ist;

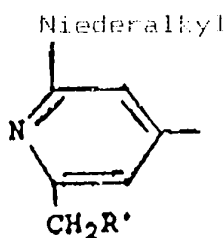
R^{II} aus einer Wasserstoff, Fluor und $-SR^{\text{III}}$ enthaltenden Gruppe ausgewählt ist, wobei R^{III} ein Phenyl-, Benzyl- oder Niederalkyl-Rest von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Z ein N(Py)-Oxid eines 3-Pyridinyl- oder eines 4-Pyridinyl-Restes ist, substituiert durch eine bis zu drei Alkyl-Gruppen, welches das Reagieren der entsprechenden Verbindung, wobei Z ein 3-Pyridinyl- oder ein 4-Pyridinyl-Rest ist, substituiert durch eine bis zu drei Alkyl-Gruppen oder durch einen niederen Alkyl-Ester (C_{1-6}) davon mit einer organischen Peroxidsäure umfaßt, wobei das Startmaterial ein Ester ist und Hydrolysieren des Esters zur freien Carbonsäure.

6. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, welche das Kombinieren einer Verbindung der Formel

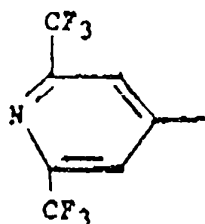


wobei R^{I} aus einer Wasserstoff, Fluor und $-SR^{\text{III}}$ enthaltenden Gruppe ausgewählt ist, wobei R^{III} ein Phenyl-, Benzyl- oder Niederalkyl-Rest ist, vorausgesetzt daß, wenn R^{II} Wasserstoff ist, auch R^{I} Wasserstoff ist;

R^{II} aus einer Wasserstoff, Fluor und $-SR^{\text{III}}$, 3-Pyridinyl- oder 4-Pyridinyl-Resten enthaltenden Gruppe ausgewählt ist, substituiert durch eine bis drei Niederalkyl-Gruppen oder durch ein N-Oxid davon, unter der Voraussetzung, daß Z kein 2,6-Dimethyl-4-pyridinyl-Rest sein kann oder daß Z eine Gruppe der Formel



oder



ist, wobei R^0 ein Acetoxy-, ein Hydroxy-, ein Chlor-, ein Amino-, ein Niederalkylamino-, ein Di-Niederalkylamino- oder ein Niederalkoxy-Rest ist, wobei in den Definitionen von R, R^{III} und Z der Niederalkyl- und der Niederalkoxy-Rest jeden Vorkommens von 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist; oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säure-Additions-Salzes davon; oder eines Alkalimetall-Salzes oder eines pharmazeutisch annehmbaren Amin-Salzes mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel umfaßt.

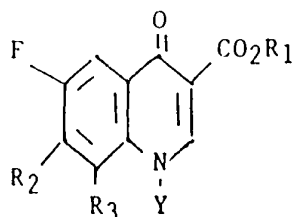
Diese Erfindung bezieht sich auf neue 4-Oxo-3-quinolincarbonsäuren, auf Verfahren für deren Herstellung und auf Zusammensetzungen und Verfahren für deren Verwendung als antibakterielle Mittel.

Antibakteriell aktive 4-Oxo-3-quinolincarbonsäuren sind im Stand der Technik bekannt, der die folgenden Bezüge einschließt. Leshner und Carabates, US-Patent 3753993, erteilt am 22. August 1973, offenbaren eine 7-(2,6-Dimethyl-4-pyridinyl)-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarbonsäure.

Die am 30. April 1986 unter der Nummer 179239 veröffentlichte Europäische Patentanmeldung der Sterling Drug Inc. offenbart eine 7-(2,6-Dimethyl-4-pyridinyl)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarbonsäure.

Grohe und andere, US-Patent 4670444, erteilt am 2. Juni 1987 (Europa-Patent 78362 der Bayer AG, veröffentlicht am 11. Mai 1983), offenbaren eine 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarbonsäure, die auch unter dem Gattungsnamen 'Ciprofloxacin' bekannt ist.

Gilligan und andere, US-Patent 4636506, erteilt am 13. Januar 1987, offenbaren Verbindungen der Formel



worin

R₁ Wasserstoff, ein pharmazeutisch annehmbares Kation oder ein Alkyl-Rest von 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist

Y aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Alkyl- oder Haloalkyl-Rest von 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder einem Allyl-, Vinyl-, Cyclopropyl- Hydroxyethyl-, Phenyl- 4-Hydroxyphenyl- oder 4-Fluorphenyl-Rest besteht;

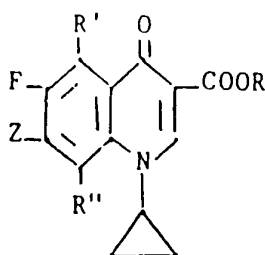
R₂ ein 3-Pyridyl- oder 4-Pyridyl-Rest ist, der substituiert sein kann durch einen oder zwei Substituenten, die ausgewählt sind aus einer Gruppe, bestehend aus einem Fluor-, einem Chlor-, einem Hydroxy- oder Alkoxy-Rest von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einem Amino-, einem Dialkylamino-Rest von 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, einem Hydroxyl-Rest von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einem Aminoalkyl-Rest von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einem 5-Pyrimidyl- oder 6-Chinoly-Rest und R₃ ein Fluor-Rest ist;

und die Salze der Säure daraus (im folgenden Säure-Additions-Salze genannt), wenn R Wasserstoff ist.

Beispiel 1 dieses Patentes offenbart die Herstellung von 6,8-Difluor-1-ethyl-7-(4-pyridinyl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.

Die früher eingereichte Anmeldung offenbart eine 1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und deren Derivate und Salze sowie deren Anwendung als antibakterielle Mittel.

In Produkt-Hinsicht bezieht sich die Erfindung auf Verbindungen der Formel



(II)

worin

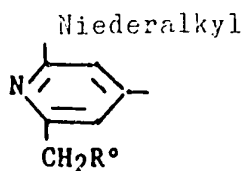
R Wasserstoff oder ein kurzkettiger Alkyl-Rest (im folgenden Niederalkyl-Rest genannt) ist;

R^I aus einer Wasserstoff, Fluor und -SR^{III} enthaltenden Gruppe ausgewählt ist, wobei R^{III} ein Phenyl-, Benzyl-, oder ein Niederalkyl-Rest ist;

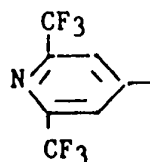
R^{II} aus einer Wasserstoff, Fluor und -SR^{III} enthaltenden Gruppe ausgewählt ist unter der Bedingung, daß, wenn

R^{II} Wasserstoff ist, R^I ebenfalls Wasserstoff ist;

Z ein 3-Pyridinyl- oder 4-Pyridinyl-Rest ist, der durch eine bis drei Niederalkyl-Gruppen oder ein N-Oxid substituiert wurde, zusätzlich unter der Bedingung, daß Z nicht ein 2,6-Dimethyl-4-pyridinyl-Rest oder eine Gruppe der Formel



oder



worin R⁰ ein Acetoxy-, ein Hydroxy-, ein Chlor-, ein Amino-, ein Niederalkylamino-, ein Di-Niederalkylamino- oder ein Niederalkoxy-Rest ist;

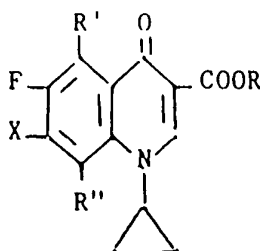
und zu pharmazeutisch annehmbaren Säure-Additions-Salzen davon; und Alkalimetall- oder Aminsalze von Verbindungen, in denen R Wasserstoff ist.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin R Wasserstoff und R^I und R^{II} Wasserstoff oder ein Fluor-Rest ist, weil diese Verbindung eine herausragende antibakterielle Aktivität haben.

In einer weiteren Produkt-Hinsicht bezieht sich die Erfindung auf Zusammensetzungen für die Bekämpfung von Bakterien, die eine antibakteriell wirksame Menge einer Verbindung der Formel I enthalten, wobei R Wasserstoff in Beimengungen mit einem geeigneten Träger oder einem Verdünnungsmittel ist.

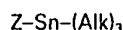
In Verfahrens-Hinsicht bezieht sich die Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R Wasserstoff und R^I Wasserstoff oder ein Fluor-Rest ist, das umfaßt:

(a) Reagieren einer Verbindung der Formel



(II)

worin R ein Niederalkyl-Rest, R' Wasserstoff oder ein Fluor-Rest, R'' Wasserstoff oder ein Fluor-Rest und X Chlor, Brom oder Jod ist, mit einer Verbindung der Formel:



worin Alk ein Alkyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, in Anwesenheit eines Palladium-Komplexes, und

(b) Hydrolysieren des erhaltenen Esters, wobei X durch Z ersetzt wird.

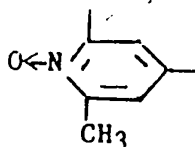
In einer weiteren Verfahren-Hinsicht bezieht sich die Erfindung auf ein Verfahren für die Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R und R' Wasserstoff sind, welches umfaßt:

(a) Reagieren einer Verbindung der Formel I, worin R ein Alkyl-Rest von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und R' ein Fluor-Rest ist, mit einem Sulfid, R''' SH; wobei R''' die zuvor gegebene Bedeutung hat, in Anwesenheit von Natriumhydrid, um eine Verbindung entsprechend der Formel I herzustellen, wobei R'-SR''' ist und

(b) Erhitzen letztgenannter Verbindung mit Raney-Nickel, um die -SR'''-Gruppe durch Wasserstoff zu ersetzen.

In noch weiterer Verfahren-Hinsicht bezieht sich die Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, wobei R Wasserstoff und R' ein Hydroxy-Rest ist, welcher das Reagieren einer Verbindung der Formel I mit Essigsäureanhydrid umfaßt, wobei R ein Niederalkyl-Rest und Z

Niederalkyl



ist, um eine Verbindung herzustellen, in der R' ein Acetoxy-Rest ist und Hydrolysieren der letztgenannten mit einer Säure oder Base.

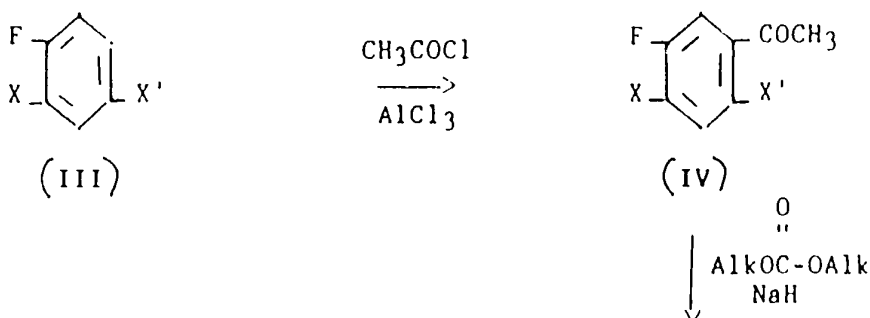
In noch weiterer Verfahren-Hinsicht bezieht sich die Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, wobei R Wasserstoff und R' ein Amino-, Niederalkylamino- oder ein Niederalkoxy-Rest ist, welcher das Reagieren einer Verbindung der Formel I, worin R ein Niederalkyl-Rest und R' ein Chlor-Rest ist, mit Ammoniak, einem Niederalkylamin, einem Di-Niederalkylamin oder beziehungsweise mit einem Alkalimetall-Niederalkoxid umfaßt und Hydrolysieren des erhaltenen Esters zur freien Carbonsäure.

In noch weiterer Verfahren-Hinsicht bezieht sich die Erfindung auf eine Methode zur Bekämpfung von Bakterien, die eine Kontaktbehandlung des Genorts der besagten Bakterien, einschließlich Verabreichung an einen Säugetier-Wirt umfaßt, mit einer Zusammensetzung, die eine antibakteriell wirksame Menge der Verbindung der Formel I enthält, wobei R Wasserstoff ist. In den Definitionen von R, R''' und Z in obiger Formel I steht der Begriff „Niederalkyl“ für einen Alkyl-Rest, der vorzugsweise ein bis sechs Kohlenstoffatome hat, die linear oder verzweigt sein können. Die Erfindung befaßt sich auch mit pharmazeutisch annehmbaren Säure-Additions-Salzen der Verbindungen der Formel I. Die Natur eines Säure-Additions-Salzes ist unwesentlich unter der Voraussetzung, daß es aus einer Säure hergeleitet wurde, deren Anion unschädlich gegenüber einem tierischen Organismus ist. Beispiele für geeignete Säure-Additions-Salze schließen Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Methansulfate, Maleate, Citrate, Tartrate, p-Toluensulfonate, Cyclohexansulfamate und ähnliche ein.

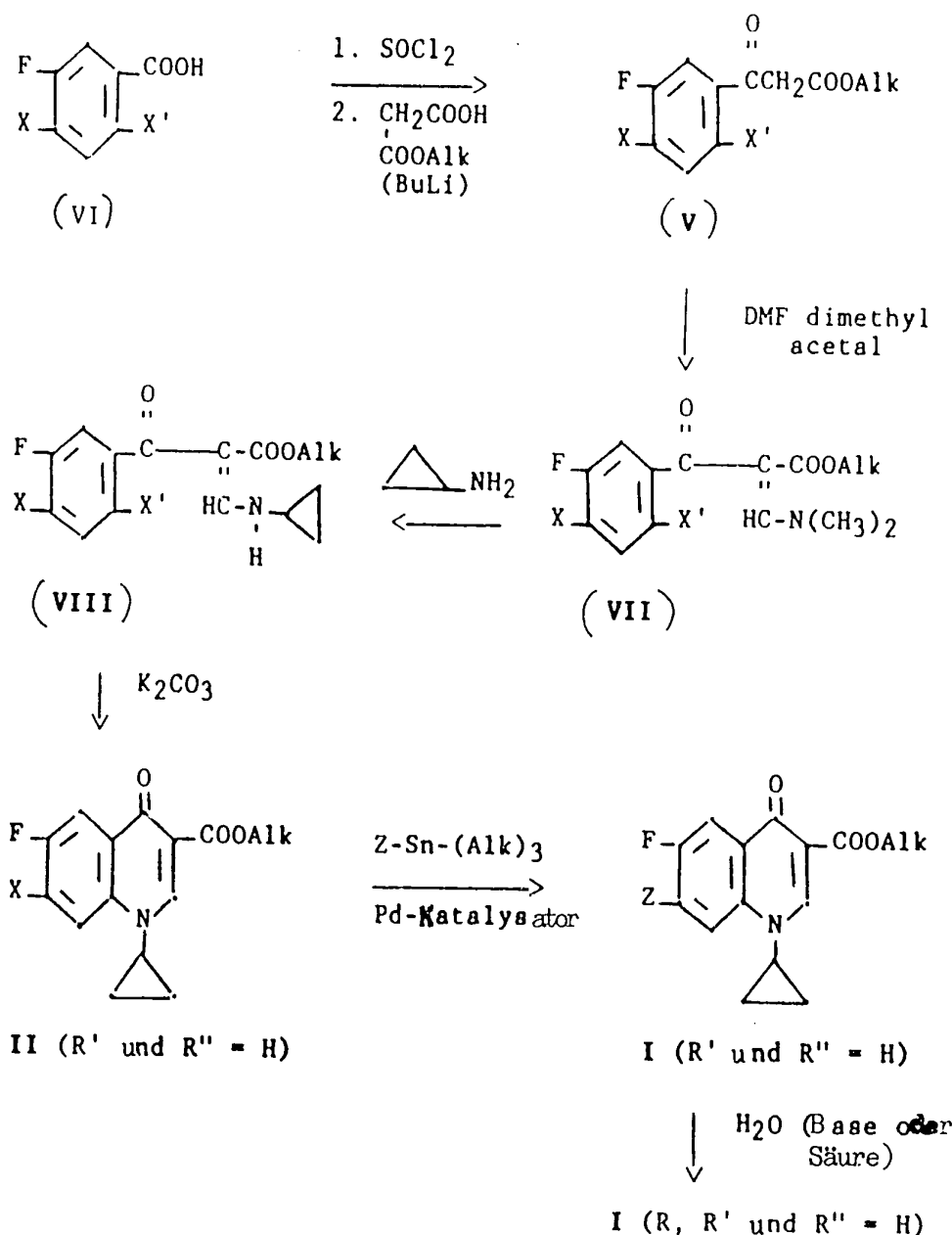
Die Verbindungen der Formel I, wobei R' Wasserstoff ist, können auch in Form ihrer Alkalimetall- oder Amin-Salze, vorzugsweise als Natrium-, Kalium-, Ethylendiamin oder N-Methylglucamin-Salze hergestellt und angewendet werden.

Die Verbindungen der Formel I werden entsprechend dem folgenden Fließschema hergestellt:

Fließschema A

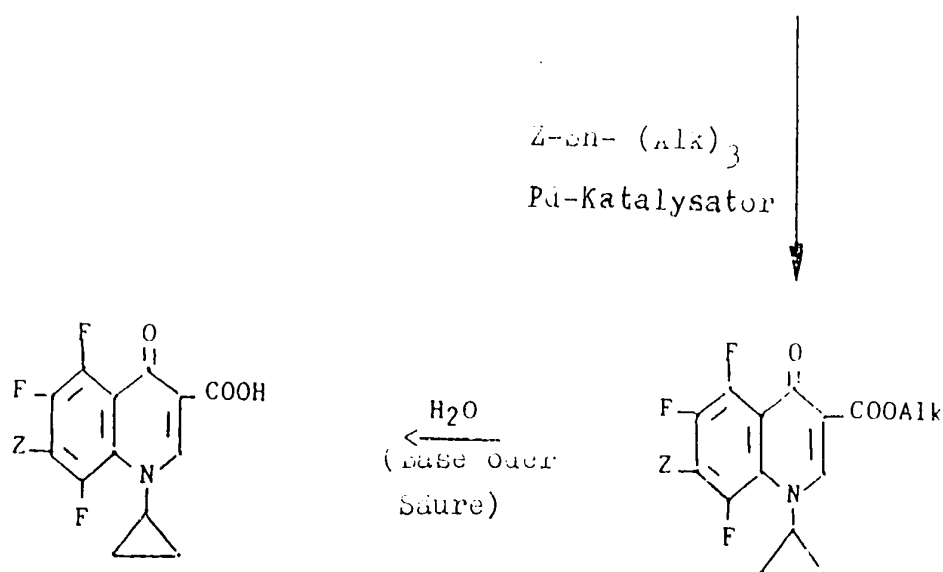


Fließschema A (Fortsetzung)



Das obige Fließschema A veranschaulicht die Herstellung von 1-Cyclopropyl-7-(Z)-(6)-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R, R' und R'' = H). Ein 2,4-Dihalo-6-fluorbenzol (III; X = Chlor, Brom oder Jod, X' = Fluor, Chlor, Brom oder Jod) wird einer Friedel-Crafts-Reaktion mit Acetylchlorid in Anwesenheit von Aluminiumchlorid unterworfen, um das entsprechende halogen-substituierte Acetophenon (IV) zu erhalten. Das letztgenannte wird dazu gebracht, mit einem Dialkylcarbonat (Alk = Alkyl-Rest von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen) in Anwesenheit von Natriumhydrid zu reagieren, um ein Alkylbenzoylacetat der Formel V zu erhalten. Diese Verbindung der Formel V kann im anderen Falle aus einer 3-Fluor-4,6-dihalo-2-oxo-1,4-dihydro-3-pyridincarbonsäure (VI) hergestellt werden durch eine erste Umsetzung des letztgenannten zu dessen saurem Chlorid mit Thionylchlorid und Behandeln des sauren Chlorids mit einem Halbester der Malonsäure in Anwesenheit von Butyllithium. Das Benzoylacetat (V) wird dann mit Dimethylformamid (DMF)-dimethylacetat ((CH₃)₂NC(=O)CH₂COOCH₃) behandelt, um ein 3-Dimethylaminopropenoat (VII) zu bilden. Das letztgenannte wird dann mit Cyclopropylamin behandelt, um das entsprechende 3-Cyclopropylaminopropenoat (VIII) herzustellen. Die Zyklisierung von VIII wird ausgeführt durch Erhitzen in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Kaliumcarbonat, um eine Verbindung der Formel II (R' und R'' = H) zu erhalten. Das 1-Cyclopropyl-6-fluor-8-halo-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (II) wird dann dazu gebracht, in Anwesenheit eines Palladium-Komplex-Katalysators mit einem (Trialkylstannyl)pyridin der Formel Z-Sn-(Alk)₃ zu reagieren, um auf diese Weise einen Ester der Formel I zu bilden, wobei R' und R'' = H ist. Der letztgenannte kann dann durch eine übliche Hydrolyse-Reaktion mit einer Base oder einer Säure in die freie Säure (I; R, R' und R'' = H) umgewandelt werden.

Fließschema B (Fortsetzung)

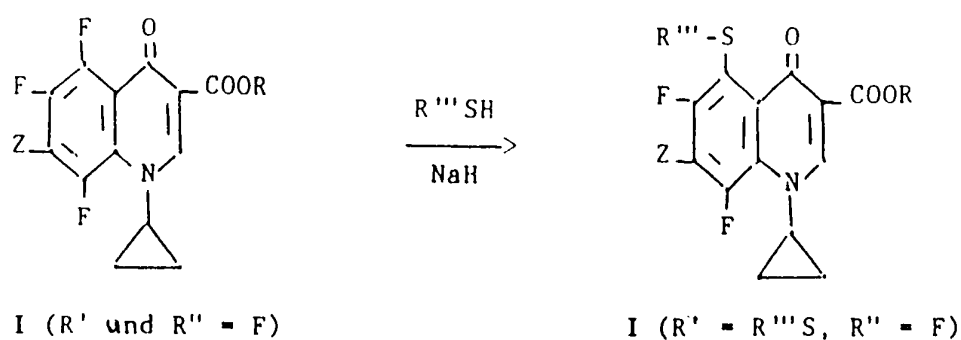


I (R = H, R' und R'' = F)

I (R' und R'' = F)

Das obige Fließschema B veranschaulicht die Herstellung von 1-Cyclopropyl-7-(Z)-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-quinolincarbonsäure (I; R = H, R' und R'' = F). 1,4-Dibrom-2,3,5,6-tetrafluorbenzen (IX) wird metallisiert mit Butyllithium und dann dazu gebracht, mit Carbondioxid zu reagieren, um 4-Brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure (X) zu erhalten. Die letztgenannte wird umgewandelt in ihre Säurechloride (XI), die mit einem Halbester der Malonsäure in Anwesenheit von Butyllithium reagieren, um ein Alkyl-4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoylacetat (XII) zu liefern. Eine Reihe von Umwandlungen (XII $\rightarrow$ XIII $\rightarrow$ XIV $\rightarrow$ II) ist vollständig identisch zu der Abfolge V $\rightarrow$ VII $\rightarrow$ VIII $\rightarrow$ II im Fließschema A führt zu einem Alkyl-7-brom-1-cyclopropyl-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-3-quinolincarboxylat (II; R' und R'' = F). Die Reaktion des letztgenannten mit Z-Sn-(Alk)₃ in Anwesenheit eines Palladium-Komplex-Katalysators ergibt I (R = Alkyl-Rest, R' und R'' = F), welches vollständig zu der freien Säure I (R = H, R' und R'' = F) hydrolysiert wird.

Fließschema C



I (R' und R'' = F)

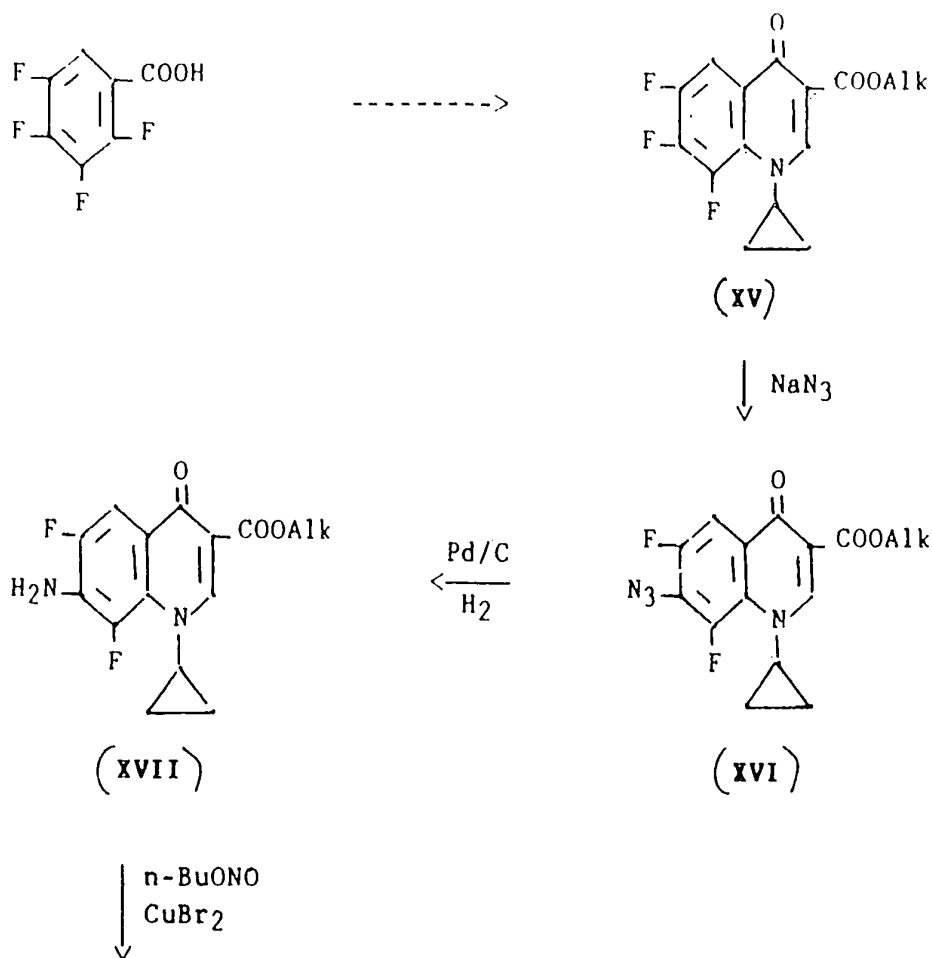
I (R' = R'''S, R'' = F)

I (R' = H, R'' = F)

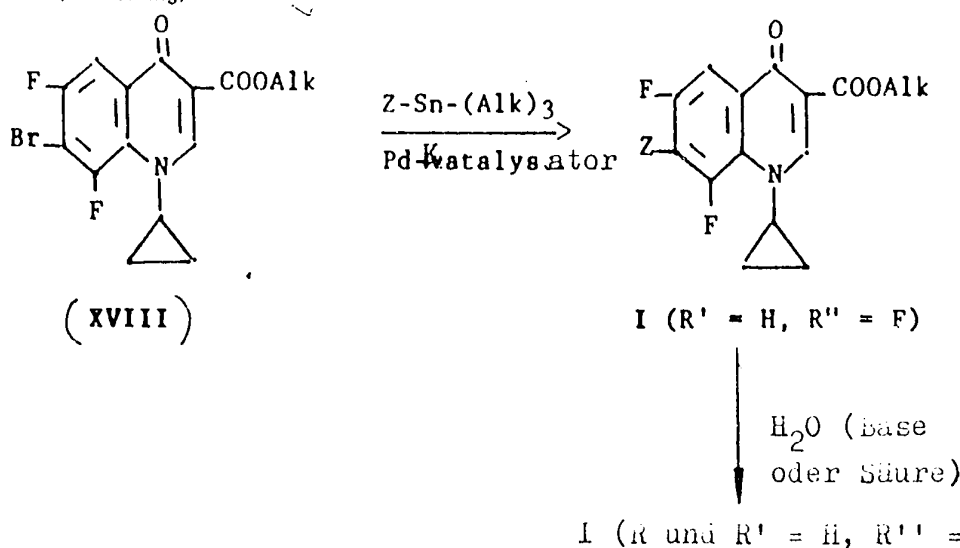
Das obige Fließschema veranschaulicht die Herstellung von 1-Cyclopropyl-6, 8-difluor 1, 4-dihydro-7-(Z)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R und R' = H, R'' = F). Dieses Verfahren schließt das Ersetzen des 5-Fluorsubstituenten durch Wasserstoff in der 5,6,8-Trifluorverbindung, hergestellt entsprechend dem Fließschema B, ein. Die Reaktionen können entweder am Ester (R = Alkyl-Rest) oder an der freien Säure (R = H) ausgeführt werden.

Die Trifluor-Verbindung (I; R' und R'' = F) wird dazu gebracht, mit einem Thiol (R''' = Alkyl-, Benzyl oder Phenyl-Rest) in Anwesenheit von Natriumhydrid zu reagieren, um eine entsprechende Verbindung zu erhalten, wobei der 5-Fluor-Substituent durch R'''-S ersetzt ist. Wenn die letztgenannte Verbindung mit Raney-Nickel in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Ethanol erhitzt wird, wird die Thiolgruppe entfernt und man erhält I (R' = H, R'' = F). In einigen Fällen besteht hier die Tendenz, auch die 8-Fluor-Gruppe durch Thiol zu ersetzen, was zu einer Mischung von Produkten führt, die jedoch leicht durch fraktionierte Kristallisation oder Chromatografie zu trennen ist. Eine andere Methode zur Herstellung von I (R' = H, R'' = F), bei der die Entfernung des etwaigen 5-Fluor-Substituenten entsprechend zu Fließschema C vermieden wird, führt man durch Beginnen mit der kommerziell verfügbaren 2, 3, 4, 5-Tetrafluorbenzoesäure und Folgen der Abfolge der Reaktionen aus, wie sie unten im Fließschema D aufgezeigt ist.

Fließschema D



Fließschema D (Fortsetzung)

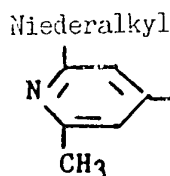


Die Verbindung XV wird durch eine Reihe von Stufen entsprechend zur Abfolge VI $\rightarrow$ V $\rightarrow$ VII $\rightarrow$ VIII $\rightarrow$ II auf Fließschema A aus 2,3,4,5-Tetrafluorbezoessäure hergestellt. Um die 7-Fluor-Gruppe vor der Zinn-Verknüpfungsreaktion durch Brom zu ersetzen, wird die Verbindung XV dazu gebracht, mit Natriumazid zu reagieren, um die 7-Azido-Verbindung zu erhalten. Die letztgenannte wird in Anwesenheit von auf Aktivkohle aufgetragenem Palladium hydriert, um die 7-Amino-Verbindung zu bilden, die durch Reaktion mit n-Butylnitril und Kupferbromid zu der 7-Brom-Verbindung XVIII umgewandelt wird. Die Zinn-Verknüpfungsreaktion mit Z-Sn-(Alk)₃ führt zum Ester der gewünschten Verbindung der Formel I, wobei R' = H und R'' = F ist.

In einer weiteren alternativen Methode zur Herstellung von I (R' und R'' = H) wird 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoesäure als Startmaterial verwendet. Die letztgenannte kann entsprechend zu den Umwandlungen des Fließschemas A zu Ethyl-7-chlor-1-cyclopropyl 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat umgesetzt werden, welches direkt mit Z-Sn-(Alk)₃ verknüpft sein kann.

Die Verbindungen der Formel I, in welchen Z ein N-(Py)-Oxid von 3-Pyridinyl oder 4-Pyridinyl ist, substituiert durch ein bis drei Niederalkylgruppen, können durch Reagieren der entsprechenden Verbindung der Formel I hergestellt werden, wobei R Wasserstoff oder ein Niederalkylrest und Z 3-Pyridinyl oder 4-Pyridinyl ist, substituiert durch ein bis drei Niederalkyl-Gruppen auf konventionelle Art mit einer organischen Peroxidsäure wie, zum Beispiel Peressigsäure, Perbenzoesäure oder m-Chlorperbenzoesäure in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Methylenchlorid oder Essigsäure und, wo R ein Niederalkyl-Rest ist und durch Hydrolysieren des Esters zur freien Carbonsäure.

Eine alternative synthetische Methode kann angewendet werden, um Verbindungen der Formel I herzustellen, wobei in der Definition von Z R⁰ eine wie oben definierte funktionelle Gruppe ist. Dies wird durch Starten mit dem N-Oxid einer Verbindung der Formel I durchgeführt, wobei R ein Niederalkylrest und Z ein



ist,

hergestellt durch konventionelle Persäure-Oxidation. Die besagten N-Oxide werden dazu gebracht, mit Essigsäureanhydrid zu reagieren, werden unter Rückfluß erhitzt, um eine Verbindung, in der R⁰ ein Acetoxy-Rest ist, zu erhalten. Eine Hydrolyse der letztgenannten durch Erhitzen mit Salzsäure ergibt eine Verbindung, wo R ein Hydroxy-Rest und R Wasserstoff ist. Die Verbindung, wo R ein Hydroxyl-Rest in Form seines Esters (R = Niederalkyl-Rest) ist, reagiert, unter Rückfluß erhitzt, mit Thionylchlorid, um eine Verbindung, worin R⁰ ein Chlor-Rest ist, zu bilden, welche als allgemein gebräuchliche Intermediärverbindung dient für Verbindungen, bei denen R⁰ ein Amino-, Niederalkylamino-, Di-Niederalkylamino- oder Niederalkoxy-Rest ist, durch Reaktion, in dieser Reihenfolge, mit Ammoniak, einem Niederalkylamin, einem Di-Niederalkylamin oder einem Alkalimetall-Niederalkoxid. Die Reaktion mit Ammoniak oder einem Amin findet in einem inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur statt. Die Reaktion mit einem Alkoxid findet in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 50–100°C statt. Die Strukturen dieser Verbindungen werden durch die Art der Synthese, durch Elementaranalyse und durch Infrarot-Kernmagnetische-Resonanz und/oder durch Massenspektren nachgewiesen.

Die folgenden Beispiele werden die Erfindung weiter erläutern.

Beispiel 1

a) 4-Brom-2,5-difluoracetophenon (IV; X = Br, X' = F)

Zu einer gerührten Mischung von 20 g Difluorbrombenzen und 35,2 g Aluminiumchlorid wurden tropfenweise 11,2 ml Acetylchlorid unter Stickstoff bei 60°C hinzugefügt. Diese Reaktionsmischung wurde 90 Minuten bei 95°C gerührt und dann über 250 g Eis gegossen, gefolgt von 17 ml konzentrierter Salzsäure. Die wäßrige Mischung wurde mit Ether extrahiert und die Extrakte wurden mit Natriumchloridlösung gewaschen und konzentriert. Der Rückstand (23,6 g) wurde unter Vakuum destilliert, es wurden 18,4 g (76%) 4-Brom-2,5-difluoracetophenon, Siedepunkt 65°C (0,1 mm) erhalten.

b) Ethyl-4-brom-2,5-difluorbenzoylacetat (V; Alk = C₂H₅, X = Br, X' = F)

Zu einer gerührten Mischung von 18 g 4-Brom-2,5-difluoracetophenon und 233 ml Diethylcarbonat, gekühlt in einem Eisbad, wurden langsam 6,4 g Natriumhydrid (60% in Öl) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 90 Minuten bei 80°C erhitzt und dann zu 700 ml Eis, das 25 ml Essigsäure enthielt, hinzugefügt. Die wäßrige Mischung wurde mit Ether extrahiert und die Etherextrakte wurden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und konzentriert. Der Rückstand wurde destilliert, das Material gesammelt (15,33 g) und bei 85–135°C (0,05 mm) gekocht. Das letztgenannte Material wurde an 185 g Kieselgel (Kieselgel 60) unter Verwendung von 20% Ether in Hexan als Elutionsmittel chromatografiert, es wurden 6,69 g Ethyl-4-brom-2,5-difluorbenzoylacetat als das erste Produkt, das eluiert wird, erhalten.

c) Ethyl-4-brom-2,5-difluorbenzoylacetat (V; Alk = C₂H₅, X = Br, X' = F)

Eine Lösung von 37 g Monoethylmalonat und 18 mg 2,2-Bichinolin in 775 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde unter Stickstoff auf –30°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden tropfenweise 215,6 ml 2,6-molares n-Butyllithium in Hexan hinzugefügt. Die Reaktionsmischung ließ man abkühlen von warm bis zu –5°C, dann wurde bis zu –30°C gekühlt und weitere 20 ml Butyllithium hinzugefügt. Eine Wiederholung der Prozedur mit weiteren 5 ml Butyllithium vervollständigte die Metallierung des Monoethylmalonates. Die erhaltene Reagenzmischung wurde auf –50°C gekühlt und tropfenweise 4-Brom-2,5-difluorbenzylchlorid (hergestellt aus 22,28 g 4-Brom-2,5-difluorbenzoesäure und Thionylchlorid) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde dann bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt, dann gekühlt und es wurden 750 ml 1 N Salzsäure hinzugefügt. Die wäßrige Mischung wurde mit Ether extrahiert und die Extrakte wurden mit gesättigten Natriumcarbonat- und Natriumchloridlösungen gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und konzentriert. Der Rückstand wurde aus Hexan auskristallisiert und ergab 21,0 g Ethyl-4-brom-2,5-difluorbenzoylacetat, Schmelzpunkt 51–53°C.

d) Ethyl-2,4-brom-2,5-difluorbenzoyl-3-dimethylaminopropenoat (VII; Alk = C₂H₅, X = Br, X' = F)

Zu einer gerührten Lösung von 2,17 g Ethyl-4-brom-2,5-difluorbenzoylacetat in 5 ml Tetrahydrofuran wurde 0,94 ml Dimethylformamid-dimethylacetal hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Vakuum konzentriert, um 2,63 g eines Orangenöls zu erhalten, was in der nächsten Reaktion direkt verwendet wurde.

e) Ethyl-2,4-brom-2,5-difluorbenzoyl-3-cyclopropyl-aminopropenoat (VIII; Alk = C₂H₅, X = Br, X' = F)

Das Produkt vom obigen Teil (d) wurde in 10 ml Tetrahydrofuran aufgelöst und in einem Eisbad gekühlt. Cyclopropylamin (0,5 ml) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde bei 0°C gerührt. Diese Mischung wurde unter Vakuum konzentriert und ergab 2,52 g eines Orangenöls, was in der nächsten Reaktion direkt verwendet wurde.

f) Ethyl-7-brom-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (II; R = C₂H₅, R' und R'' = H, X = Br)

Eine Mischung des Produktes von Teil (e) und 1,8 g Kaliumcarbonat in 10 ml Dimethylformamid wurde für eine Stunde bei 100°C (Dampfbad) erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde zu Wasser hinzugefügt und das Produkt wurde durch Filtration gesammelt, getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert und ergab 1,2 g Ethyl-7-brom-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, Schmelzpunkt 251–253°C.

g) 2,6-Dimethyl-4-(trimethylstannyl)pyridin

Zu einer Mischung von 100 g Natrium (30%ige Dispersion in Toluol) und 400 ml Dimethoxyethan (DME), gekühlt in einem Eis-Salz-Bad und unter Stickstoff wurde im Verlaufe einer zweistündigen Periode eine Lösung von 121 g Trimethylzinnchlorid in 50 ml DME hinzugefügt, während die Temperatur unter 5°C gehalten wurde. Die Mischung wurde für 2,5 Stunden bei 1–5°C gerührt und dann wurden im Verlaufe einer 1,5stündigen Periode 70 g 4-Chlor-2,6-dimethylpyridin in 50 ml DME hinzugefügt, währenddessen die Temperatur bei 0–10°C gehalten wurde. Diese Reaktionsmischung wurde für eine Stunde bei der letztgenannten Temperatur gerührt und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Mischung wurde filtriert und konzentriert, der Rückstand mit Ether behandelt und erneut filtriert und konzentriert. Die erhaltene orange Flüssigkeit wurde destilliert und durch Sammeln des Materials und Kochen bei 130°C (20 mm) erhielt man 80 g 2,6-Dimethyl-4-(trimethylstannyl)pyridin.

Das Startmaterial, 4-Chlor-2,6-dimethylpyridin, wurde durch Erhitzen (8 Stunden unter Rückfluß) von 2,6-Lutidin-N-oxidchlorid mit Phosphor(V)-oxidchlorid hergestellt. Das Rohprodukt, eine Mischung von 4-Chlor-2,6-dimethylpyridin und 2-Chlormethyl-6-methylpyridin, wurde durch Erhitzen desselben mit Triethylamin in Ethanol gereinigt, wobei das Nebenprodukt zu seinem quarternären Triethylammonium-Salz (Monohydrat, Schmelzpunkt 103–104°C) umgewandelt wurde, was durch wäßrige Extraktion vollständig von dem gewünschten 4-Chlor-2,6-dimethylpyridin getrennt wurde. Auf diesem Wege wurde eine 56,6%ige Ausbeute von 4-Chlor-2,6-dimethylpyridin (Siedepunkt 71–73°C, 15 mm) aus dem N-Oxid erhalten.

h) Ethyl-1-cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (I; R = C₂H₅, R' und R'' = H, Z = 2,6-Dimethyl-4-pyridinyl)

2,6-Dimethyl-4-(trimethylstannyl)pyridin (Teil g) (10,1 g) und 1,52 g Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium wurden zu einer gerührten Lösung von 12,13 g Ethyl-7-brom-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (Teil f) und 10 ml Hexamethylphosphoramid (HMPA) in 240 ml Dioxan unter Stickstoff hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann gekühlt und zwischen Wasser und Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der organische Extrakt wurde mit einer Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und konzentriert, und man erhielt 12,0 g Ethyl-1-cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, Schmelzpunkt 198–200°C.

i) **1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure** (I; R, R' und R'' = H, H, Z = 2,6-Dimethyl-4-pyridinyl)

Eine Suspension von 12,4 g Ethyl-1-cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat in 320 ml Wasser, das 3,5 g Natriumhydroxid enthält, wurde unter Rühren für 2,5 Stunden erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit Holzkohle entfärbt, filtriert und mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 5–5,5 eingestellt. Der Feststoff, der sich niederschlug, wurde gesammelt, unter Vakuum getrocknet und aus Dimethylformamid umkristallisiert und es wurden 84 g 1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Schmelzpunkt 300–302°C (zersetzt) erhalten.

Eine 2,50 g-Probe dieses Produktes wurde mit 10 ml Ethylendiamin auf 50–60°C erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt und das feste Produkt wurde isoliert und getrocknet und es wurden 1,80 g eines Ethylendiaminmonohydrat-Salzes, als gelbliches Pulver, erhalten, Schmelzpunkt 303–305°C erhalten.

Beispiel 2

a) **2,4-Dichlor-5-fluoracetophenon** (IX; X und X' = Cl)

wurde hergestellt aus 49,5 g 2,4-Dichlorfluorbenzen und 33 g Acetylchlorid in Anwesenheit von 102 g Aluminiumchlorid entsprechend dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, Teil (a), und es wurde in 55%iger Ausbeute als eine Flüssigkeit, Siedepunkt 89–90°C (2,5 mm) erhalten.

b) **Ethyl-2,4-dichlor-5-fluorbenzoylacetat** (V; Alk = C₂H₅, X und X' = Cl)

wurde hergestellt aus 50 g Dichlor-5-fluoracetophenon und Diethylcarbonat in Anwesenheit von Natriumhydrid entsprechend dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, Teil (b) und es wurde in 47%iger Ausbeute als eine Flüssigkeit, Siedepunkt 125–135°C (0,25 mm), erhalten.

c) **Ethyl-2-(2,4-dichlor-5-fluorbenzoyl)-3-dimethylaminopropenoat** (VII; Alk = C₂H₅; X und X' = Cl)

wurde hergestellt aus 10 g Ethyl-2,4-dichlor-5-fluorbenzoylacetat und 5 ml Dimethylformamid-dimethylacetal entsprechend dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, Teil (d) und das Rohprodukt wurde in der nächsten Reaktion direkt verwendet.

d) **Ethyl-2-(2,4-dichlor-5-fluorbenzoyl)-3-cyclopropylaminopropenoat** (VIII; Alk = C₂H₅, H und X' = Cl)

wurde aus dem Rohprodukt von Teil (c) und 2,24 g Cyclopropylamin hergestellt, entsprechend zu dem Verfahren von Beispiel 1, Teil (e), und das Rohprodukt wurde in der nächsten Reaktion direkt verwendet.

e) **Ethyl-7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat** (II; R = C₂H₅, R' und R'' = H, X = Cl)

wurde aus dem Rohprodukt von Teil (c) und 9,88 g Kaliumcarbonat entsprechend zu dem Verfahren von Beispiel 1, Teil (f) hergestellt und man erhält 7,0 g eines festen Produktes (63% Gesamtausbeute von dem Ethyl-2,4-dichlor-5-fluorbenzoylacetat von Teil (b)).

f) **1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolincarbonsäure** (I; R, R' und R'' = H, Z = 2,6-Dimethyl-4-pyridinyl)

Ethyl-7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (3,0 g) wurde dazu gebracht, mit 3,0 g 2,6-Dimethyl-4-(trimethylstannyl)pyridin in Anwesenheit von 435 mg Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium in einem Dioxan-Medium zu reagieren, entsprechend zu dem Verfahren von Beispiel 1, Teil (h). Das Rohprodukt wurde in einer Methanollösung an 100 g Kieselgel chromatografiert und mit 5–20%igem Methanol in Ether eluiert. Die Fraktionen, die den gewünschten Ethylester enthalten, wurden vereinigt und mit 50 ml 3 normaler Salzsäure in einem Dampfbad im Verlaufe von 3,5 Stunden hydrolysiert. Die Reaktionsmischung wurde gekühlt, mit Chloroform extrahiert und die wäßrige Schicht wurde bis zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wurde mit 10%igem wäßrigen Kaliumcarbonat basisch gemacht, filtriert und mit Essigsäure angesäuert. Das feste Produkt wurde gesammelt und getrocknet und man erhielt 1,6 g 1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolincarbonsäure, Schmelzpunkt 302–303°C, übereinstimmend mit dem Endprodukt von Beispiel 1.

Beispiel 3

a) **1,4-Dibrom-2,5-difluorbenzen**

Eine 5-Liter-Flasche wurde mit Methylchlorid (2,15 l) beschickt. Der Behälter wurde unter eine Stickstoffatmosphäre gesetzt und unter Rühren wurde Aluminiumbromid (100 g, 0,37 Mol) hinzugefügt, um eine Lösung zu bilden. 1,4-Difluorbenzen (901 ml, 8,76 Mol) und Brom (898 ml, 17,43 Mol) wurden im Verlaufe einer Periode von 4,5 Stunden in Einzelportionen hinzugefügt. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt und dann für 30 Minuten auf 40°C erhitzt, um das meiste des gasförmigen Hydrogenbromids zu verdrängen. Die gekühlte Lösung wurde unter heftigem Rühren mit Wasser (12 l) innig vermischt (to quench). Die untere Schicht wurde entfernt und unter atmosphärischem Druck in einem Dampfbad konzentriert. Wenn das meiste des Methylchlorids entfernt worden ist, wurde Hexan (500 ml) hinzugefügt und die Destillation fortgeführt, bis eine Spitztemperatur von 65°C erreicht wurde. Der Rückstand wurde mit Hexan (2 l) verdünnt und auf –5°C gekühlt unter Anwendung eines Trockeneis/Isopropanol-Bades. Der erhaltene weiße Feststoff wurde gesammelt und mit 500 ml kaltem (–30°C) Hexan gewaschen. Durch Kühlen der Mutterlösungen auf –20°C beziehungsweise auf –40°C wurden zwei zusätzliche Produktmengen (im folgenden für „crop“ = Ernte verwendet) erhalten. Die niedrig schmelzenden Feststoffe wurden für 16 Stunden unter Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Die ersten beiden Produktmengen, die sich insgesamt auf 1424 g (59,8% Ausbeute) belaufen, waren rein genug (>98%), um fortzufahren.

b) **4-Brom-2,5-difluorbenzoesäure** (VI; X = Br, X' = F)

Zu einer kalten (–60°C) Lösung von 1,4-Dibrom-2,5-difluorbenzen (700 g, 2,56 Mol) in wasserfreiem Ether (10 l) wurden unter Stickstoff eine kalte (–60°C) verdünnte Lösung von n-Butyllithium in Hexan (1,70 l [2,7 Mol]) eines 1,6 Mol n-Butyllithium in

Hexan, verdünnt mit zusätzlichen 4,8 l Hexan) im Verlaufe einer zweistündigen Periode hinzugefügt. Trockeneis (0,5 kg) wurde hinzugefügt, wodurch sich ein weißer Niederschlag bildet und die Temperatur rasch auf -35°C ansteigt, bevor sie auf -50°C zurückfällt. Diese Suspension wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde unter starkem Rühren mit 1,2 Mol HCl (4 l) innig vermischt und die organische Schicht mit Wasser gewaschen, bevor sie zu einem Feststoff eingeeengt wurde. Hexan (1,5 l) wurde hinzugefügt und die erhaltene Suspension wurde auf 5°C gekühlt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit kaltem Hexan gewaschen und luftgetrocknet, wobei sich 440 g eines Rohproduktes (73 % Ausbeute) ergaben, welches in der nächsten Stufe direkt verwendet wurde.

c) 4-Brom-2,5-difluorbenzoylchlorid

Eine Gesamtmenge von 2075 g (8,79 Mol) an Roh-4-Brom-2,5-difluorbenzoesäure aus der Stufe (b) wurde mit Thionylchlorid (2,0 l) behandelt und die resultierende Suspension wurde langsam unter Rückfluß (90°C Innentemperatur) erhitzt, um eine Lösung zu erhalten. Nach der Entfernung von überschüssigem Thionylchlorid wurde das Produkt bei $85\text{--}95^{\circ}\text{C}$ (Ölpumpe, Vakuum nicht gemessen) gesammelt, wobei ein fester Rückstand übrigbleibt. Das Destillat ergab 2045 g (91 %) einer Flüssigkeit, welche in der nächsten Stufe direkt verwendet wurde.

d) Ethyl-4-brom-2,5-difluorbenzoylacetat (V; Alk = Et, X = Br, X' = F)

Eine Lösung von Monoethylmalonat (800 g, 6,06 Mol) und 3 g 2,2-Bipyridyl (Indikator) in Tetrahydrofuran (11,0 l) wurde in einem Trockeneis/Aceton-Bad gekühlt, wobei so lange n-Butyllithium in Hexan (7,50 l, 1,6 Mol) hinzugefügt wird, bis eine rötliche Farbe für einige Minuten bei -15°C bestehen bleibt. Die Reaktionsmischung wurde dann auf -60°C gekühlt und 4-Brom-2,5-difluorbenzoylchlorid (785 g, 3,07 Mol) im Verlaufe einer $1\text{--}1\frac{1}{4}$ stündigen Periode hinzugefügt. Das Rühren wurde eine halbe Stunde fortgesetzt, bis die Reaktionsmischung unter starkem Rühren mit 16 l einer 1 N Salzsäure innig vermischt wurde. Die organische Schicht wurde mit 2×10 l Wasser, 2×6 l 10%igem wäßrigen Natriumbicarbonat und dann mit 2×10 l Wasser gewaschen. Die Konzentrierung der organischen Schicht zur Trockne lieferte ein Öl, welches durch Kühlen kristallisiert wurde. Die Konzentrate aus drei Versuchen (Gesamtmenge 8,0 Mol) wurden vereinigt und aus 6 l Hexan umkristallisiert und man erhält als eine erste Produktmenge 1505 g (61,5 %) und eine zweite Produktmenge von 220 g (9,0 %).

e) Ethyl-3-(cyclopropylamino)-2-(4-brom-2,5-difluorbenzoyl)acrylat (VIII; Alk = Et, X = Br, X' = F)

Eine Lösung von Ethyl-4-brom-2,5-difluorbenzoylacetat (1224 g, 4,0 Mol) und N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal (630 ml, 4,8 Mol) in 2,5 l Tetrahydrofuran wurde unter Rückfluß für $2\text{--}1\frac{1}{2}$ Stunde erhitzt und dann über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde mit Hexan verrieben, um das überschüssige N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal zu entfernen. Das Lösungsmittel wurde vorsichtig abgegossen. Der Rückstand wurde in 2,5 l Tetrahydrofuran gelöst und auf 5°C abgekühlt. Cyclopropylamin (305 ml, 4,4 Mol) wurde im Verlaufe einer halben Stunde hinzugefügt. Das Lösungsmittel wurde durch Vakuumdestillation entfernt und der Rückstand wurde in der nächsten Stufe direkt verwendet.

f) Ethyl-1-cyclopropyl-7-brom-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylat (II; Alk = Et, X = Br)

Zu dem Ethyl-3-(cyclopropylamino)-2-(4-brom-2,5-difluorbenzoyl)acrylat, hergestellt wie oben (angenommen 4 Mol), wurden N,N-Dimethylformamid (2,5 l) und Kaliumcarbonat (736 g, 5,3 Mol) hinzugefügt. Diese Mischung wurde in einem Dampf-Bad auf 90°C erhitzt, zu dieser Zeit begann eine exotherme Reaktion, wodurch sich die Temperatur über fünf Minuten auf 115°C steigerte. Es bildete sich ein dicker Niederschlag. Die Reaktion wurde dann bei Umgebungstemperatur gerührt und die Feststoffe wurden bei 50°C gesammelt. Der Filterkuchen wurde mit N,N-Dimethylformamid gewaschen, dann in 10 l Wasser aufgeschlämmt und erneut filtriert. Die schwach weißen Feststoffe wurden mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisieren mit dem zwanzigfachen Volumen an Methylenchlorid und wiederholter Aufarbeitung der zweiten und dritten Produktmengen gereinigt. Aus 1585 g Rohprodukt wurde die Gesamtmenge von 1270 g an gereinigtem Material in 80%iger Ausbeute erhalten.

g) 2,6-Dimethyl-4-(tributylstannyl)pyridin

Eine 22-l-Flasche wurde mit 740 g 4-Brom-2,6-Iutidin und 10,0 l Diethylether beschickt und in einem Trockeneis/Aceton-Bad unter Stickstoff auf -60°C gekühlt. Eine Lösung von 4,0 Mol n-Butyllithium wurde tropfenweise im Verlaufe einer Stunde hinzugefügt unter Aufrechterhalten einer Temperatur unterhalb von -58°C , um ein orange-gelbes Präzipitat zu bilden. Nach fortlaufendem Rühren für 15 Minuten in der Kälte wurden im Verlaufe von zwei Stunden 1280 g Tributylzinnchlorid hinzugefügt bei einer Temperatur von -60°C bis -57°C , um eine Lösung zu bilden. Diese Reaktionsmischung wurde für 45 Minuten kalt gerührt, bevor sie langsam (2 Stunden) erwärmt wurde bis auf 20°C . Ein Teil „Super-Cel“ (100 g) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde filtriert, um das präzipitierte Lithiumchlorid zu entfernen. Der Filterkuchen wurde mit Diethylether (2×500 ml) gewaschen. Nach der Konzentrierung zur Trockne wurde eine Gesamtmenge von 1575 g (99,7 % Ausbeute) des Produktes erhalten, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

h) Ethyl-1-cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylat (I; Alk = Et, R' und R'' = H, Z = 2,6-Dimethyl-4-pyridinyl)

Eine Mischung von Ethyl-1-cyclopropyl-7-brom-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylat (500 g, 1,42 Mol), 2,6-Dimethyl-4-(tributylstannyl)pyridin (617 g, 1,56 Mol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium (28 g, 3 Mol%) in 400 ml N,N-Dimethylformamid wurde in einer Stickstoffatmosphäre langsam auf 150°C erhitzt und bei dieser Temperatur für eine Stunde gehalten. Dann wurde gekühlt, in 3 l Chloroform gelöst und mit 2 l Wasser 15 Minuten gerührt. Die zweiphasige Lösung wurde durch ein „Super-Cel“-Filterbett filtriert und die organische Schicht wurde abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde für 25–30 Minuten mit 3 l Ether gerührt. Es wurde filtriert und mit mehr Ether (2 l) gewaschen. Die Feststoffe wurden im Inneren eines Digestoriums luftgetrocknet und man erhielt 430 g (80 %) eines Produktes, das in der nächsten Reaktion direkt verwendet wird.

i) 1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R, R' und R'' = H, Z = 2,6 Dimethyl-4-pyridinyl)

Eine Suspension aus Ethyl-1-cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolincarboxylat (430 g, 1,13 Mol) und Natriumhydroxid (115 g, 2,87 Mol) in 5 l Wasser wurde für 4 Stunden in einem Dampf-Bad gerührt, bis sich eine klare Lösung ergab. Diese heiße Lösung wurde mit Holzkohle behandelt und filtriert. Das gelbe Filtrat wurde auf Raumtemperatur gekühlt und einmal mit 3 l Ethylacetat gewaschen, um nicht-saure Verunreinigungen zu entfernen. Die wäßrige Schicht wurde dann für eine Stunde bei 60–70°C mit überschüssiger Essigsäure (240 ml) gerührt. Der weiße Feststoff wurde heiß filtriert, mit 2 l Wasser gewaschen und für 24 Stunden bei 60–70°C unter Vakuum getrocknet, wodurch man 363 g (91%) eines Rohproduktes erhält. Dieses Material wurde aus 8 l N,N-Dimethylformamid auskristallisiert, wodurch man eine Ausbeute von 340 g (93%) eines schwach-gelben Produktes erhält, Schmelzpunkt 300–301°C, identisch mit dem Produkt der Beispiele 1 (i) und 2 (f).

Beispiel 4

a) 4-Brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure (X)

N-Butyllithium (42 ml, 2,4 Mol in Hexan) wurde langsam zu einer Lösung von 30,78 g 1,4-Dibrom-2,3,5,6-tetrafluorbenzen in 200 ml Tetrahydrofuran hinzugefügt und unter Stickstoff auf 70°C gekühlt. Dann wurde zu der gerührten Mischung festes Kohlendioxid (ungefähr 12 g) hinzugefügt, wodurch es möglich wurde, schrittweise auf 0°C zu erwärmen bis zu dem Punkt, an dem 16 ml 6 Mol Salzsäure und 6 ml Wasser hinzugefügt wurden. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert und der Rückstand mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und bis zur Trockne konzentriert und man erhielt 22,23 g (81,5%) 4-Brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure, Schmelzpunkt 128–135°C.

b) 4-Brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoylchlorid (XI)

Eine Mischung aus 21,83 g 4-Brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure und 16,7 g Phosphorpentachlorid wurden für ungefähr zwei Tage bei Raumtemperatur gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde dann unter einem Aspiratorvakuum destilliert und man erhielt 20,44 g (88%) des Säurechlorids.

c) Ethyl-4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoylacetat (XII; Alk = C₂H₅)

N-Butyllithium (192 ml, 2,4 Mol in Hexan) wurden langsam zu einer gerührten Lösung von 30,24 g Monoethylmalonat und 15 mg 2,2-Bipyridin in 500 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben und unter Stickstoff auf –60°C bis –70°C gekühlt. Nachdem ungefähr die Hälfte des Butyllithiums hinzugefügt worden war, wurde die Temperatur der Mischung auf –20°C bis –25°C angehoben, bei dieser Temperatur wurde der Rest an Butyllithium hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde dann zurückgeköhlt auf –60°C bis –70°C und es wurden 33,41 g 4-Brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoylchlorid in 10 ml Tetrahydrofuran hinzugefügt. Die Reaktionsmischung ließ man bis auf Raumtemperatur warm werden, rührte sie über Nacht und schüttelte sie dann in 460 ml 1 Mol Salzsäure hinein. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Magnesiumsulfat) und konzentriert. Der Rückstand wurde in Ether gelöst, mit wäßriger Kaliumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), konzentriert und destilliert und man erhielt 34,18 g Ethyl-4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoylacetat, Siedepunkt 112–117°C (0,8 mm).

d) Ethyl-2-(4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl)-3-dimethylaminopropenoat (XIII; Alk = C₂H₅)

Dimethylformamid-dimethylacetat (11,85 g) wurden zu einer Lösung von 33,63 g Ethyl-4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoylacetat in 100 ml Tetrahydrofuran, gekühlt in einem Eis-Bad, hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde dann in ein Warmwasser-Bad eingetaucht, um die Reaktion zur Vollendung zu bringen. Die erhaltene Lösung wurde in der nächsten Reaktion direkt verwendet.

e) Ethyl-2-(4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl)-3-cyclopropylaminopropenoat (XIV; Alk = C₂H₅)

Die Lösung von Teil (d) oben wurde in einem Eis-Bad gekühlt und es wurden 7 ml Cyclopropylamin hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert, der Rückstand in 550 ml heißem absolutem Alkohol gelöst und man ließ das Produkt unter Kühlen auskristallisieren und erhielt 31,66 g Ethyl-2-(4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl)-3-cyclopropylaminopropenoat, Schmelzpunkt 167–168,5°C (79% Ausbeute aus Ethyl-4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoylacetat).

f) Ethyl-7-brom-1-cyclopropyl-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (II; R' und R'' = F, Alk = C₂H₅)

Kaliumcarbonat (30 g) wurden zu einer gerührten Lösung/Suspension von 31,65 g Ethyl-2-(4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl)-3-cyclopropylaminopropenoat in 300 ml Dimethylformamid hinzugefügt. Diese Mischung wurde für 1,5 Stunden auf 150°C erhitzt, dann abgekühlt, in Wasser hineingeschüttet und mit Methylendichlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und konzentriert. Der Rückstand wurde aus Acetonitril umkristallisiert und man erhielt 19,3 g (64%) Ethyl-7-brom-1-cyclopropyl-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, Schmelzpunkt 187–189°C.

g) 1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethylpyridinyl)-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R = H, R' und R'' = F, Z = 2,6-Dimethyl-4-pyridinyl)

Eine Mischung von 2,8 g Ethyl-7-brom-1-cyclopropyl-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, 2,2 g 2,6-Dimethyl-4-(trimethylstannyl)pyridin (Beispiel 1, Teil g), 2 ml Hexamethylphosphoramid, 320 mg Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium und 50 ml Dioxan wurden gerührt und unter Rückfluß in einer Argon-Atmosphäre für 24 Stunden erhitzt. Diese Reaktionsmischung wurde bis zur Trockne konzentriert und der Rückstand wurde mit 100 ml einer 1 N Salzsäure behandelt und für zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die letztgenannte Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde bis zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wurde in 50 ml 5%igem wäßrigem Kaliumcarbonat gelöst, mit Holzkohle entfärbt und filtriert. Das Filtrat wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, Natriumacetat hinzugefügt und der erhaltene Niederschlag wurde gesammelt, getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert und man erhielt 1,6 g 1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethylpyridinyl)-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure als einen creme-farbenen Feststoff, Schmelzpunkt 264–266°C.

Beispiel 5

a) Ethyl-1-cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-5-(benzylthio)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (I; $R = C_2H_5$, $R' = C_6H_5CH_2S$, $R'' = F$, $Z = 2,6$ -Dimethyl-4-pyridinyl)

Zu einer Mischung aus 7,39 g Ethyl-1-cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (Beispiel 4, Teil g) und 2,1 ml Benzylthiol in 250 ml Tetrahydrofuran, gekühlt in einem Eis-Bad, wurde portionsweise Natriumhydrid (1 g, 60% in Öl) hinzugefügt.

Nach der Zugabe von Natriumhydrid war die Reaktion abgeschlossen; eine Dünnschichtchromatografie zeigte an, daß immer noch Startmaterial zurückgeblieben war; deshalb wurden zusätzlich 0,2 ml Benzylthiol und 0,1 g Natriumhydrid hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, und die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Natriumsulfat) und konzentriert. Der Rückstand wurde in Hexan suspendiert und das feste Produkt zurückgewonnen (7,0 g). Das letztgenannte wurde in Isopropylacetat-Methylendichlorid (1:1) aufgenommen und an Siliziumdioxid chromatografiert unter Anwendung von Isopropylacetat. Das erste Produkt (2,27 g, gelber Feststoff, Schmelzpunkt 184–186°C), das eluiert wurde, wurde als Ethyl-5,8-bis-(benzylthio)-1-cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat identifiziert. Das zweite Produkt, das eluiert wurde (2,12 g, ein matt-gelber Feststoff, Schmelzpunkt 190–195°C), wurde als das gewünschte Ethyl-1-cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-5-(benzylthio)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat identifiziert.

b) Ethyl-1-cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (I; $R = C_2H_5$, $R' = H$, $R'' = F$, $Z = 2,6$ -Dimethyl-4-pyridinyl)

Raney-Nickel (10 g, feucht) wurde mit absolutem Ethanol gespült und zu einer Suspension von 2,12 g Ethyl-1-cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-5-(benzylthio)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat in 100 ml absolutem Ethanol hinzugefügt. Diese Mischung wurde für 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt, dann filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Anwendung von Ethylacetat chromatografiert und man erhielt 1,0 g Ethyl-1-cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, Schmelzpunkt 186,5–187°C.

c) 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R und $R' = H$, $R'' = F$, $Z = 2,6$ -Dimethyl-4-pyridinyl)

Eine Suspension von 1,0 g Ethyl-1-cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat in 20 ml 1 Mol Salzsäure wurde für 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Diese Reaktionsmischung wurde gekühlt, in gesättigtes Natriumacetat hineingeschüttet und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet (Natriumsulfat) und konzentriert, und der Rückstand (0,84 g) wurde aus absolutem Ethanol auskristallisiert und man erhielt 0,70 g 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, farblose Nadeln, Schmelzpunkt 246–248,5°C.

Eine Probe der vorhergehenden Säure wurde zu ihrem Natriumsalz umgewandelt, erhalten in der Form eines gelben Pulvers, Schmelzpunkt ungefähr 300°C.

Der Methylester der vorhergehenden Säure, ein matt-gelber Feststoff, Schmelzpunkt 227–228°C, wurde durch Behandeln der freien Säure mit N,N-Carbonyldiimidazol in einer Dimethylformamid-Lösung, dann durch Zugabe von Methanol und durch Erhitzen der Mischung für 3 Stunden unter Rückfluß hergestellt.

Beispiel 6

a) Ethyl-1-cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-5-(phenylthio)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (I; $R = C_2H_5$, $R' = C_6H_5S$, $R'' = F$, $Z = 2,6$ -Dimethyl-4-pyridinyl)

wurde hergestellt aus 7,50 g Ethyl-1-cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, 1,95 ml Thiophenol und 0,92 Natriumhydrid in 190 ml Tetrahydrofuran entsprechend zu dem Verfahren von Beispiel 5, Teil (a), und es wurde in 80%iger Ausbeute als ein leicht-gelber Feststoff erhalten, Schmelzpunkt 230–231°C (aus Acetonitril).

b) Ethyl-1-cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (I; $R = C_2H_5$, $R' = H$, $R'' = F$, $Z = 2,6$ -Dimethyl-4-pyridinyl)

wurde hergestellt aus 2,5 g Ethyl-1-cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-5-(phenylthio)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat und 25 g Raney-Nickel in Ethanol entsprechend zu dem Verfahren von Beispiel 5, Teil (b), und es wurde in 86%iger Ausbeute, Schmelzpunkt 185–187°C, identisch mit dem Produkt von Beispiel 5, Teil (b) erhalten.

c) 1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6,8-difluor-5-(phenylthio)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; $R = H$, $R' = C_6H_5S$, $R'' = F$, $Z = 2,6$ -Dimethyl-4-pyridinyl)

wurde durch Hydrolyse von Ethyl-1-cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-5-(phenylthio)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat mit Salzsäure entsprechend zu dem Verfahren von Beispiel 5, Teil (c), hergestellt und es wurde in der Form eines leicht-gelben Feststoffes, Schmelzpunkt 246,5–247,5°C (aus Acetonitril) erhalten.

Beispiel 7

1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-8-(benzylthio)-chinolincarbonsäure (I; R und $R' = H$, $R'' = C_6H_5CH_2S$, $Z = 2,6$ -Dimethyl-4-pyridinyl)

wurde durch Behandlung von Ethyl-5,8-bis(benzylthio)-1-cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (das in Beispiel 5, Teil a, erhaltene Nebenprodukt) mit Raney-Nickel entsprechend zu dem Verfahren von Beispiel 5, Teil (b) erhalten, gefolgt von einer Hydrolyse des resultierenden Esters mit Salzsäure entsprechend zu dem Verfahren von Beispiel 5, Teil (c) und es wurde als ein farbloser Feststoff, Schmelzpunkt 207–208°C erhalten, wenn es aus Ethanol umkristallisiert wurde.

Beispiel 8

a) 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoylchlorid

Thionylchlorid (2,9l), 2,5 kg 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoesäure und 14,5 ml Dimethylformamid wurden in einen 12l Reaktionsbehälter gefüllt und für 90 Minuten auf 90–95°C erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde zuerst unter atmosphärischem Druck und dann unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in einem Dampfbad unter dem Druck einer Wasserstrahlpumpe destilliert und es wurde eine Fraktion mit einem Siedepunkt von 65–70°C bei ungefähr 15 mm gesammelt, resultierend in 2635 g (96,2%) eines matt-gelben Destillats.

b) Ethyl-2,3,4,5-tetrafluorbenzoylacetat

Ein 50-Gallonen-Rührkessel wurde in einer Stickstoffatmosphäre mit 50,9 kg Tetrahydrofuran, 5,2 kg Monoethylmalonat und ungefähr 5 g 2,2-dipyridyl gefüllt. Nach Kühlen der Mischung auf –36°C wurden im Verlaufe von 3 Stunden und unter Aufrechterhalten der Temperatur bei –25°C bis –35°C 41,6 kg n-Butyllithium (15% in Hexan) hinzugefügt. Die erhaltene Aufschlämmung wurde weiterhin abgekühlt auf –60°C und dann im Verlaufe von etwa 50 Minuten mit dem Säurechlorid von Teil (a) bei –62°C bis –54°C behandelt. Die grün/gelbe Mischung wurde für zwei Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und man ließ sie zur Erwärmung weiterhin über Nacht stehen. Diese Mischung (–24°C) wurde unter starkem Rühren (Vakuum) innig vermischt mit der umgebenden verdünnten Salzsäure (15l Salzsäure und 61l deionisiertes Wasser). Diese unter starkem Rühren eingetragene Mischung wurde getrennt und die organische Schicht wurde mit 2× 40l deionisiertem Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mit 40l Hexan-Ether (1:1) zurückextrahiert. Alle organischen Schichten wurden vereinigt und mit 100l gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen; von neuem Zurückextrahieren der wäßrigen Phase mit 40l Hexan-Ether (1:1). Die vereinigten organischen Schichten wurden unter Vakuum zu einem Öl konzentriert, gefolgt durch Lösen in 20l Hexan und Wiederholen der Konzentrierung bis zur Trockne. Das heiße Öl wurde schließlich in 19l Hexan gelöst. Diese Lösung wurde auf –5°C gekühlt und die auskristallisierenden Feststoffe wurden unter Anwendung von 4,8l kaltem Hexans (–6°C) filtriert als Reinigung. Das Material wurde bei Raumtemperatur unter Vakuum getrocknet, wobei 4234 g eines Produktes geliefert wurde, das geeignet ist für die Anwendung in der nächsten Stufe. Eine zweite Produktmenge wurde durch Konzentrieren der vereinigten Filtrate und Waschen und Kühlen bei niedriger Temperatur erhalten. Die vereinigte Ausbeute aus den ersten und zweiten Produktmengen war 4841 g (74,9%).

c) Ethyl-1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (XV; Alk = Et)

Ein 12-l-Rührkolben wurde mit 4,8l Tetrahydrofuran, 184 g Ethyl-2,3,4,5-Tetrafluorbenzoylacetat und 834 ml Dimethylformamid-dimethylacetal gefüllt. Nach Errichten einer Stickstoff-Atmosphäre wurde diese Mischung für eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und dann für vier Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Mischung wurde gekühlt und auf 4–5°C gehalten, während im Verlaufe einer Periode von 35 Minuten 438 ml Cyclopropylamin hinzugefügt wurden. Sie wurde dann für eine Stunde bei 3–5°C gerührt und unter Vakuum konzentriert. Der gelbe, kristalline Feststoff wurde in 3,6l Dimethylformamid gelöst und es wurden 912 g pulverisiertes Kaliumcarbonat unter heftigem Rühren hinzugefügt. Diese Aufschlämmung wurde dann für eine Stunde in einem Dampfbad erhitzt (die Höchstgrenze an innerer Temperatur war 108°C für 5 Minuten). Die heiße Mischung wurde in 30l kaltes Wasser hineingeschüttet. Filtration, Waschen, zuerst mit 6l an kaltem Wasser und dann mit 6l an kaltem Ethanol, gefolgt von Trocknen unter Vakuum bei 50°C ergaben 1615 g des Produktes. (86,5% Ausbeute).

d) Ethyl-7-azido-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolincarboxylat (XVI; Alk = Et)

Dimethylformamid (2638 ml), 807 g Ethylcyclopropylester aus Teil (c) und 177,3 g Natriumazid wurden vereinigt und in einem 12-l-Kolben für 2 Stunden bei 90–95°C erhitzt. Die erhaltene dunkle Lösung ließ man leicht abkühlen. Die Lösung wurde verdünnt (Vakuum) mit 9l deionisiertem Wasser und unter Anwendung von zusätzlichen 8,7l deionisiertem Wasser, um die dickflüssige Aufschlämmung zu waschen und zu überführen. Der kristalline Feststoff wurde gesammelt und mit 6,0l deionisiertem Wasser bei Raumtemperatur gewaschen. Er wurde bei 50–55°C unter Vakuum getrocknet und es ergaben sich 809 g (93,4%) an Gerbmateriale.

e) Ethyl-7-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (XVIII; Alk = Et)

In einen 5-Gallonen-Autoklaven wurde eine Aufschlämmung von 1,20 kg Ethyl-7-azido-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat in 12l Dimethylformamid gefüllt. Nachdem der Behälter unter Stickstoff gesetzt worden war, wurde eine Aufschlämmung von 76 g aus Kohlenstoff aufgebrachtem 10%igem Palladium in 700 ml Dimethylformamid hinzugefügt. Diese Mischung wurde für vier Stunden bei 48–50 psi und 600 Upm hydriert. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und unter Aspiratordruck konzentriert und man erhielt einen dicken, aber rührfähigen dunklen Rückstand. Ethanol (3l) wurde hinzugefügt und die Suspension wurde kurz unter Rückfluß erhitzt, bevor sie zum Abkühlen stehen gelassen wurde. Nach dem Kühlen auf 5°C wurde das Produkt gesammelt, mit 2× 500 ml an kaltem Ethanol gewaschen und dann unter Vakuum bei 65–70°C über Nacht getrocknet und man erhielt 962 g (86,7%) des Produktes.

f) Ethyl-7-Brom-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolincarboxylat (XVIII; Alk = Et)

Ein 22-l-Kolben wurde mit 960 g Ethyl-7-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, 8,7l Acetonitril und 835 g Kupferbromid gefüllt und auf 70°C erhitzt. N-Butylnitrit (545 ml) wurden im Verlaufe von 30 Minuten hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde für zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Sie wurde unter Vakuum konzentriert bis ungefähr 6l an Destillat gesammelt waren. Das Konzentrat wurde in 19l einer 2molaren Salzsäure hineingeschüttet, um einen Niederschlag zu bilden. Nach Rühren für 30 Minuten wurde das Produkt gesammelt und mit 4,0l deionisiertem Wasser, 12l 3,75 molarem Ammoniumhydroxid und schließlich mit zusätzlichen 12l deionisiertem Wasser gewaschen. Nach Trocknen unter Vakuum bei 60°C wurde eine Gesamtmenge von 984 g (85,1%) der Roh-Bromverbindung erhalten. Dieses Rohprodukt wurde in unter Rückfluß erhitztem Methanol gelöst und langsam auf 2°C abgekühlt. Die Feststoffe wurden gesammelt, mit 2× 350 ml kaltem Methanol gewaschen und bei 50–55°C unter Vakuum getrocknet und man erhielt eine erste Produktmenge von 598,5 g (60,8%).

g) Ethyl-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-4-oxo-3-chinolincarboxylat (I; Alk = Et, R = H, R' = F; Z = 2,6-Dimethyl-4-pyridinyl)

Ein 5-l-Kolben wurde mit 590 g Ethyl-7-brom-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, 689 g 2,6-Dimethyl-4-(tributylstannyl)pyridin, 33,6 g Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium-Katalysator und 375 ml Dimethylformamid unter Stickstoff gefüllt und langsam erhitzt bis die Reaktion bei 130°C exotherm zu werden begann. Bei 140°C wurde die Heizvorrichtung entfernt und die Temperatur sank auf 155°C. Nachdem das Exotherme abgeklungen war, wurde die Lösung unter Rückfluß für eine Stunde erhitzt. Die gekühlte Reaktionsmischung wurde in einer Chloroform (3,2 l)-Wasser (2,6 l)-Mischung gelöst und durch „Super-Cel“ filtriert, um den verbrauchten Katalysator zu entfernen. Der Filterkuchen wurde mit 2 × 500 ml Chloroform und 1,0 l Wasser gewaschen. Die untere organische Schicht wurde abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und mit 500 ml Chloroform gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert, um einen kristallinen Feststoff zu bilden, der in 3,5 l Hexan aufgeschlämmt wurde. Der Feststoff wurde gesammelt und mit mehr Hexan (700 ml) gewaschen und wiederaufgeschlämmt in 2,6 l Ether. Das Produkt wurde schließlich filtriert, mit 2,0 l Ether gewaschen und unter einem Abzug luftgetrocknet und man erhielt 512 g (80,7%ige Ausbeute) des Produktes.

h) 1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R und R' = H, R'' = F, Z = 2,6-Dimethyl-4-pyridinyl)

Eine Suspension aus 550 g des Esters von Teil (g) in 7,0 l einer 1 molaren Salzsäure wurden in einem Dampfbad für 2,5 Stunden gerührt, um eine klare Lösung zu erhalten. Diese heiße Lösung wurde mit 30 g Holzkohle behandelt und filtriert. Das gelbe Filtrat wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und einmal mit 3,0 l Chloroform gewaschen, um nicht-basische Verunreinigungen zu entfernen. Die wäßrige Schicht wurde mit 5 l Wasser verdünnt, mit 35%igem Natriumhydroxid (pH 11–12) streng alkalisch gemacht und in einem Dampfbad für zwei Stunden bei 40°C erwärmt. Am Ende dieser Periode wurde ein Überschuß an Essigsäure (280 ml) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde in einem Dampfbad für 4–6 Stunden auf 60–70°C erwärmt. Sie wurde auf 40°C gekühlt und filtriert, mit 4 l Wasser gewaschen und der weiße Feststoff wurde unter Vakuum für 24 Stunden bei 65–70°C getrocknet und man erhielt 397 g (78%) eines Rohproduktes. Das Rohprodukt aus vier Ansätzen wurde vereinigt und die gesamten Feststoffe (1 038 g) wurden aus einer Mischung von 2,5 l Chloroform und 5,5 l Ethanol auskristallisiert. Zwei Produktmengen wurden gesammelt und ergaben 980 g (94%) eines reinen Produktes, identisch mit dem Produkt von Beispiel 5 (c).

Beispiel 9

1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(2-methyl-4-pyridinyl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R, R' und R'' = H, Z = 2-Methyl-4-pyridinyl)

wurde aus Ethyl-7-brom-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, 2-Methyl-4-(trimethylstannyl)pyridin (hergestellt aus 4-Brom-2-Methylpyridin und Trimethylzinnchlorid) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium in Ethanol-Lösung hergestellt, in einem Autoklaven 5 Stunden erhitzt und der erhaltene Rohester wurde mit 2 N Salzsäure hydrolysiert und er wurde in der Form eines gelb-braunen Pulvers, Schmelzpunkt 287–288°C (Zersetzung) erhalten, wenn er aus Dimethylformamid umkristallisiert wurde.

In Übereinstimmung mit den vorher beschriebenen Verfahren wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 10

1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-3-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R, R' und R'' = H, Z = 2,6-Dimethyl-3-pyridinyl), gelb-braunes Pulver, Schmelzpunkt 243–244°C, wenn es aus Acetonitril umkristallisiert wurde.

Beispiel 11

1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(2,3,6-trimethyl-4-pyridinyl)-3-chinolincarbonsäure (I; R, R' und R'' = H, Z = 2,3,6-Trimethyl-4-pyridinyl), ein leicht gelb-braunes Pulver, Schmelzpunkt 297–298°C, wenn es aus Acetonitril umkristallisiert wurde.

Beispiel 12

1-Cyclopropyl-7-(2-Ethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R, R' und R'' = H, Z = 2-Ethyl-4-Pyridinyl), ein farbloses Pulver, Schmelzpunkt 286–288°C, wenn es aus Acetonitril umkristallisiert wurde.

Beispiel 13

1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(6-methyl-3-pyridinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R, R' und R'' = H, Z = 6-Methyl-3-pyridinyl), farbloses Pulver, Schmelzpunkt 243–245°C (Zersetzung).

Beispiel 14

1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(5-Methyl-3-pyridinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R, R' und R'' = H, Z = 5-Methyl-3-pyridinyl), farbloser Feststoff, Schmelzpunkt 260–264°C.

Beispiel 15

a) 1,5-Di(trifluormethyl)-1,3,5-trioxopentan ($F_3CCOCH_2COCH_2COCF_3$)

Zu 36 g Natriumhydrid (60%ige Dispersion) in 350 ml Dioxan wurde unter Rückfluß tropfenweise eine Lösung von 10,4 g Aceton und 76,7 g Ethyltrifluoracetat in 350 ml Dimethylformamid im Verlaufe einer Periode von 30 Minuten hinzugegeben. Diese Reaktionsmischung wurde unter Rückfluß für 16 Stunden erhitzt, dann in Eis gekühlt und es wurden 6 ml Ethanol und 6 ml Wasser hinzugegeben. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum zurückgewonnen und der Rückstand wurde zwischen Ether und Wasser ausgeschüttelt. Die Ether-Schicht wurde mit Wasser und verdünntem Natriumhydroxid extrahiert und die vereinigten wäßrigen Extrakte wurden mit Salzsäure angesäuert. Die letztgenannte Mischung wurde mit Ether extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$), unter Vakuum konzentriert und destilliert und man erhielt 30 g 1,5-Di(trifluormethyl)-1,3,5-trioxopentan, Siedepunkt 65–70°C (35 mm).

j) 2,6-Di(trifluormethyl)-4-hydroxypyridin

Eine Mischung von 30 g 1, 5-Di(trifluormethyl)-1,3,5-trioxopentan und 125 ml 28%igem Ammoniumhydroxid wurde in einem Autoklaven für 5 Stunden auf 130°C erhitzt. Diese Reaktionsmischung wurde unter Vakuum konzentriert, in 350 ml Ethanol gelöst und mit 11 ml 6 N Salzsäure behandelt. Die erhaltene Mischung wurde unter Vakuum konzentriert, 100 ml Wasser zu dem Rückstand hinzugefügt und filtriert und man erhielt 8,0 g 2,6-Di(trifluormethyl)-4-hydroxypyridin, Schmelzpunkt 123–130°C.

c) 4-Brom-2,6-di(trifluormethyl)pyridin

Eine Mischung von 6 g 2,6-Di(trifluormethyl)-4-hydroxypyridin und 4,9 ml Phosphortribromid wurden 15 Minuten auf 140–150°C und 90 Minuten auf 160–170°C erhitzt. Diese Reaktionsmischung wurde gekühlt, 150 ml Methylendichlorid wurden hinzugefügt und sie wurde in Eis-Wasser hineingeschüttet. Aus der Methylendichlorid-Schicht, die isoliert wurde, erhielt man 3,5 g 4-Brom-2,6-di(trifluormethyl)pyridin, einen farblosen Feststoff, Schmelzpunkt 92–95°C.

d) 2,6-Di(trifluormethyl)-4-(trimethylstannyl)pyridin

wurde hergestellt aus 8,7 g 4-Brom-2,6-di(trifluormethyl)-pyridin 12,4 ml Butyllithium (24 Mol in Hexan) und 6 g Trimethylzinnchlorid in 200 ml Ether entsprechend zu Beispiel 3, Teil (g), und es wurde als ein gelber, halbfester Stoff erhalten (11 g).

e) Ethyl-1-cyclopropyl-6-fluor-7-[2,6-di(trifluormethyl)-4-pyridinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat

wurde hergestellt aus 4 g 7-Brom-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, 5 g 2,6-di(trifluormethyl)-4-(trimethylstannyl)pyridin, 400 mg Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium und 2 ml HMPA in 60 ml Dioxan entsprechend zu dem Verfahren von Beispiel 1, Teil (h), und wurde als ein Feststoff mit dem Schmelzpunkt 239–241°C erhalten (2,8 g).

f) 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-[2,6-di(trifluormethyl)-4-pyridinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R, R' und R'' = H, Z = 2,6-Di(trifluormethyl)pyridinyl)

wurde hergestellt durch Hydrolyse des Ethylesters von Teil (e) mit Natriumhydroxid in wässrigem Methanol, und es wurde in 87%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten, Schmelzpunkt ungefähr 300°C, wenn es aus Methanol umkristallisiert wurde.

Beispiel 16

a) Ethyl-1-cyclopropyl-7-[2,6-dimethyl-4-pyridinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat-N(Py)-Oxid

M-Chlorperbenzoesäure (85 %, 282 mg) wurde zu einer gerührten Mischung von 0,5 g 1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat und 12 ml Methylendichlorid hinzugefügt. Diese Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt, dann konzentriert und der Rückstand wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung behandelt. Das feste Produkt wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet und man erhielt 0,47 g Ethyl-1-cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat-N(Py)-Oxid, Schmelzpunkt 250–255°C.

b) 1-Cyclopropyl-7-[2,6-dimethyl-4-pyridinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-2-chinolincarbonsäure-N(Py)-Oxid (I; R, R' und R'' = H, Z = 2,6-Dimethyl-4-pyridinyl-N-Oxid)

Eine Mischung von 2,5 g Ester von Teil (a) und 646 mg Natriumhydroxid in 68 ml Wasser wurde für drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Diese Reaktionsmischung wurde filtriert und mit Essigsäure angesäuert. Das feste Produkt wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet und man erhielt 1,7 g 1-Cyclopropyl-7-[2,6-dimethyl-4-pyridinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-2-chinolincarbonsäure-N(Py)-Oxid, Schmelzpunkt 314°C (Zersetzung), wenn es aus Dimethylformamid umkristallisiert wurde.

Beispiel 17

a) Ethyl-7-[2-(acetoxymethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (I; R = CH₃, R' und R'' = H, Z = 2-Acetoxymethyl-6-methyl-4-pyridinyl)

Ethyl-1-cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat-N(Py)-Oxid (Beispiel 16a) (3 g) wurde portionweise unter Rückfluß zu 10 ml Essigsäureanhydrid hinzugefügt. Diese Reaktionsmischung wurde für 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt, dann gekühlt, es wurde Ethanol hinzugefügt und unter Vakuum konzentriert. Zu dem Rückstand wurde Ether hinzugefügt und das feste Produkt gesammelt (3,2 g).

b) 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-[2-(hydroxymethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R, R' und R'' = H, Z = 2-(Hydroxymethyl)-6-methyl-4-pyridinyl)

Der Ester von Teil (a) (1,5 g) in 30 ml einer 6N Salzsäure wurde unter Rückfluß für 2 Stunden erhitzt. Diese Reaktionsmischung wurde gekühlt, es wurde konzentriertes Ammoniumhydroxid hinzugefügt, bis sich eine klare Lösung bildete und mit Essigsäure angesäuert. Das feste Produkt (0,92 g) wurde gesammelt und aus Ethanol umkristallisiert und man erhielt 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-[2-(hydroxymethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, ein leicht gelb-braunes Pulver, Schmelzpunkt 270–272°C (Zersetzung).

Beispiel 18

a) Ethyl-1-cyclopropyl-6-fluor-7-[2-Hydroxymethyl]-6-methyl-4-pyridinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat

Ethanolische Chlorwasserstofflösung (150 ml) wurde zu einer Suspension von 7,5 g Ethyl-7-[2-(acetoxymethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (Beispiel 17 a) in 200 ml absolutem Ethanol hinzugefügt, und diese Mischung wurde für 90 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Vakuum konzentriert und man erhielt 6,68 g Ethyl-1-cyclopropyl-6-fluor-7-[2-(hydroxymethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat in der Form seines Hydrochloridsalzes, Schmelzpunkt 240°C (Zersetzung).

b) Ethyl-1-cyclopropyl-7-[2-(chlormethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (I; R = C₂H₅, R' und R'' = H, Z = 2-(chlormethyl)-6-methyl-4-pyridinyl)

Ethyl-1-cyclopropyl-6-fluor-7-[2-(hydroxymethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylathydrochlorid (6,68 g) in 40 ml Thionylchlorid wurden für zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde unter Vakuum und durch wiederholtes Hinzufügen von Ethanol und durch Konzentrieren entfernt. Der Rückstand wurde aus Ethanol auskristallisiert und man erhielt 5,50 g Ethyl-1-cyclopropyl 7-[2-(chlormethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat in Form seines Hydrochloridsalzes.

c) 1-Cyclopropyl-7-[2-(ethylaminomethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R₁, R' und R'' = H, Z = 2-(Ethylaminomethyl)-6-methyl-4-pyridinyl)

Eine Mischung von 1,1 g Ethyl-1-cyclopropyl-7-[2-(chlormethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylathydrochlorid, 5 ml Wasser und 10 ml Methylendichlorid wurde unter Rühren in einem Eis-Bad mit 5 ml 70%igem Ethylamin behandelt. Diese Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für ungefähr 16 Stunden gerührt und dann mit Methylendichlorid extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und konzentriert. Der Rückstand (1 g) wurde wiederholt einer Dünnschichtchromatographie unterworfen, entwickelt mit 3%igem Isopropylacetat in Ethylacetat und der erhaltene Ethylester des gewünschten Produktes (760 mg) wurde mit 6 N Salzsäure (3 Stunden unter Rückfluß) hydrolysiert und man erhielt 1-Cyclopropyl-7-[2-(ethylaminoethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylsäure in der Form seines Hydrochloridsalzes, Schmelzpunkt 277°C (Zersetzung), wenn es aus Ethanol umkristallisiert wurde.

Durch Ersetzen des Ethylamins in dem vorhergehenden Verfahren durch eine molar äquivalente Menge von Ammoniak wird beabsichtigt, daß dadurch 1-Cyclopropyl-7-[2-(aminomethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R, R' und R'' = H, Z = 2-(Aminomethyl)-6-methyl-4-pyridinyl) erhalten werden kann.

Beispiel 19

1-Cyclopropyl-7-[2-(dimethylaminomethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R, R' und R'' = H, Z = 2-(Dimethylaminomethyl)-6-methyl-4-pyridinyl)

wurde entsprechend zu dem Verfahren von Beispiel 18, Teil (b) hergestellt, wobei das Ethylamin durch eine molar äquivalente Menge von Dimethylamin ersetzt wurde, und es wurde in der Form seines Hydrochloridsalzes erhalten, Schmelzpunkt 259–262°C (Zersetzung), wenn es aus Ethanol/Ether umkristallisiert wurde.

Beispiel 20

1-Cyclopropyl-6-fluor-7-[2-(methylaminomethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R, R' und R'' = H, Z = 2-(Methylaminomethyl)-6-methyl-4-pyridinyl)

wurde entsprechend zu dem Verfahren von Beispiel 18, Teil (b) hergestellt, wobei das Ethylamin durch eine molar äquivalente Menge von Methylamin ersetzt wurde, und es wurde in der Form seines Hydrochloridsalzes erhalten, Schmelzpunkt 262–265°C, wenn es aus Ethanol umkristallisiert wurde.

Beispiel 21

1-Cyclopropyl-6-fluor-7-[2-(methoxymethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R, R' und R'' = H, Z = 2-(Methoxymethyl)-6-methyl-4-pyridinyl)

Eine Lösung von 1,52 g Ethyl-1-cyclopropyl-7-[2-(chlormethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Beispiel 18b) in 125 ml Methanol wurde mit 1,5 g pulverförmigem Natriummethoxid behandelt, und diese Reaktionsmischung wurde für ungefähr 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde unter starkem Rühren mit Eis enthaltender Essigsäure innig vermischt und mit Methylendichlorid extrahiert. Diese Extrakte wurden konzentriert und der Rückstand mit Wasser behandelt. Das feste Produkt wurde gesammelt und getrocknet (1,11 g) und es wurde aus Ethylacetat/Hexan auskristallisiert und man erhielt 0,91 g 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-[2-(methoxymethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Schmelzpunkt 192–193°C.

Beispiel 22

1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-[2,6-dimethyl-4-pyridinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-N(Py)-oxid (I; R und R' = H, R'' = F, Z = 2,6-Dimethyl-4-pyridinyl-N-oxid)

Zu 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-[2,6-dimethyl-4-pyridinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Beispiel 8 [h]) (10 g) in 200 ml Essigsäure wurden tropfenweise 7,12 ml einer 35%igen Peressigsäure hinzugefügt und diese Mischung wurde über Nacht bei 70°C gerührt. Diese Mischung wurde zu einem großen Volumen an Eis und Wasser hinzugefügt und der sich ergebende Niederschlag wurde filtriert und mit Wasser gewaschen und aus Ethylalkohol umkristallisiert, mit Holzkohle behandelt und man erhielt 5,87 g (56,3%ige Ausbeute) des gelb-braun gefärbten Titelproduktes; Schmelzpunkt 250,0–252,0°C.

Beispiel 23

a) 7-[2-(Acetoxymethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R und R' = H, R'' = F, Z = 2-Acetoxymethyl-6-methyl-4-pyridinyl)

1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-[2,6-dimethyl-4-pyridinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-N(Py)-oxid (Beispiel 22) (4,5 g) wurde unter Rückfluß zu 25 ml Essigsäureanhydrid hinzugefügt und diese Mischung wurde für eine Stunde unter Rückfluß erhitzt, gekühlt und vorsichtig zu Eis und Wasser hinzugefügt. Der erhaltene gummiartige Niederschlag wurde verfestigt und Feststoff wurde durch Filtration gesammelt (3,89 g) und aus Acetonitril umkristallisiert und man erhielt 1,46 g des Titelproduktes (a) (Ausbeute 29,3%), Schmelzpunkt 169–170°C.

b) 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-[2-(hydroxymethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R und R' = H, R'' = F, Z = 2-Hydroxymethyl-6-methyl-4-pyridinyl)

Das Produkt aus Beispiel 23 (a) (0,85 g) und 160 mg Natriumhydroxid wurde zu 25 ml Wasser hinzugefügt und diese Mischung wurde für drei Stunden unter Rückfluß erhitzt, gekühlt und filtriert und das Filtrat wurde mit Essigsäure behandelt. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und aus Ethylalkohol umkristallisiert und man erhielt 0,56 g des Titelproduktes (b) (Ausbeute 73,1 %), Schmelzpunkt 228,0–229,9°C.

Beispiel 24

a) 2-Methyl-4-(tributylstannyl)pyridin

4-Brom-2-methylpyridin (3,15 g), unter Stickstoff in 50 ml trockenem Diethylether gelöst, wurde unter Rühren auf –70°C gekühlt, und es wurden im Verlaufe von 20 Minuten tropfenweise 7,3 ml einer Lösung von N-Butyllithium in Hexan (2,5 molare Lösung) hinzugefügt. Das Rühren wurde für 20 Minuten bei –60°C bis –70°C fortgeführt, und es wurden im Verlaufe von 15 Minuten 6,0 g Tributylzinn tropfenweise hinzugefügt. Das Rühren bei –70°C wurde für 1½ Stunden fortgeführt und diese Mischung wurde dann stehengelassen, um auf Raumtemperatur zu gelangen und über Nacht unter Stickstoff gelagert. Die leicht gefärbte Suspension wurde zweimal unter Anwendung eines Filterhilfsmittels filtriert und das Filtrat wurde unter Vakuum bei 30°C zur Trockne eingedampft und unter Vakuum für 2½ Stunden auf 90°C bis 100°C erhitzt und man erhielt die Titelverbindung (a) als ein braunes Öl.

b) 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2-methyl-4-pyridinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R und R' = H, R'' = F, Z = 2-Methyl-4-pyridinyl)

Eine Mischung von 1,00 g von Ethyl-7-brom-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (Beispiel 8 (f)), 1,07 g 2-Methyl-4-(tributylstannyl)pyridin aus (a) oben und 100 mg Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium in 40 ml von 2-Methoxyethanol wurde für 2 Stunden unter Stickstoff und unter Rühren auf 110–130°C und dann für weitere 5 Stunden auf 130–140°C erhitzt. Die erhaltene Lösung wurde mit Holzkohle behandelt und unter Anwendung eines Filterhilfsmittels filtriert. Das Filtrat wurde unter Vakuum bei Dampfbadtemperatur zur Trockne eingedampft. Auskristallisieren aus Isopropylacetat ergab 480 mg (43%ige Ausbeute) eines Methoxyethylesters der Titelverbindung (b), 470 mg von dieser wurden für 2 Stunden bei Dampfbadtemperatur mit 6 ml 1 N Salzsäure behandelt. Diese Mischung wurde, nach Stehen über Nacht, mit 20 ml Wasser verdünnt, gelinde erwärmt, bis sich der Feststoff gelöst hatte, und mit Methylenchlorid extrahiert. Die wäßrige Lösung wurde erhitzt bis zum Siedepunkt, unter Rühren wurde tropfenweise 35%ige Natriumhydroxidlösung hinzugefügt und die Lösung wurde zum Abkühlen bis zur Raumtemperatur stehengelassen. Die erhaltene Suspension wurde erwärmt und zu der erhaltenen Lösung wurde tropfenweise unter Rühren Eisessig hinzugefügt. Es präzipitierte ein weißer Feststoff. Diese Mischung wurde auf pH 6 angesäuert und die erhaltene Suspension wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, gekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und man erhielt 220 mg (54,4%ige Ausbeute) der Titelverbindung (b), Schmelzpunkt 225,5–257,0°C.

Beispiel 25

a) 2,6-Dimethyl-3-(trimethylstannyl)pyridin

3-Brom-2,6-dimethylpyridin (2,49 g), gelöst in 135 ml trockenem Ethylether, wurde mit 5,9 ml einer Lösung von N-Butyllithium in Hexan (2,5 molare Lösung) behandelt, gefolgt von 2,79 g Trimethylzinnchlorid in einer Art analog zu dem Verfahren von Beispiel 24 (a), mit der Ausnahme, daß die so erhaltene Suspension eines weißen Feststoffes in 150 ml Wasser hineingeschüttet wurde und die wäßrige Schicht abgetrennt und mit Ether extrahiert wurde. Der Ether-Extrakt wurde über Kaliumcarbonat getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingedampft und man erhielt ein gelbes Öl, das einer Chromatografie (Kieselgel; Ethylacetat-Hexan, 15:85) unterworfen wurde und man erhielt 1,57 g der Titelverbindung (a).

b) 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2,6-dimethyl-3-pyridinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (I; R und R' = H, R'' = F, Z = 2,6-Dimethyl-3-pyridinyl)

Eine Mischung von 1,90 g 7-Brom-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat (Beispiel 8 (f)), 1,51 g 2,6-Dimethyl-3-(trimethylstannyl)pyridin aus (a) oben und 200 mg Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium in 80 ml 2-Methoxyethanol wurde für 24 Stunden unter Stickstoff auf 135–140°C unter Rühren erhitzt und zum Abkühlen auf Raumtemperatur stehengelassen. Holzkohle wurde hinzugefügt und die Mischung wurde für 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, unter Anwendung eines Filterhilfsmittels filtriert und unter Vakuum zur Trockne eingedampft und man erhielt eine viskose Flüssigkeit, die einer Chromatografie unterworfen wurde (Kieselgel; Ether-Isopropylalkohol, 96:4) und man erhielt den Methoxyethylester der Titelverbindung (b); 525 mg von dieser wurden mit 6 ml einer 1 N Salzsäure in einer Art analog zu Beispiel 24 (b) behandelt und man erhielt 330 mg der Titelverbindung (b), Schmelzpunkt 213,0–221,0°C.

Die *in vitro* antimikrobielle Aktivität von diesen Verbindungen der Erfindung wurde durch ein Mikroplatten-Verdünnungsverfahren bestimmt. Man ließ Bakterienkulturen in Müller-Hinton II – (durch Kationen ergänzt) – Fermentationslösung wachsen (*S. aureus*, *S. faecalis*, *M. luteus*, *E. coli*, und *P. aeruginosa*), in Gehirn-Herz-Infusions-Fermentationslösung (BHI), ergänzt mit 10%igem hitzeinaktiviertem Pferdeserum (*S. pneumoniae*) oder in BHI-Fermentationslösung, ergänzt mit 5 µg/ml Hemin und 0,5 µg/ml Vitamin K (*B. fragilis*) für 18–24 Stunden bei 37°C wachsen. Die Kulturen wurden unter aeroben Bedingungen erzeugt mit Ausnahme von *B. fragilis*, der 48 Stunden unter anaeroben Bedingungen (5%ige CO₂-Atmosphäre, 10% H₂ und 85% N₂) wuchs. Die erhaltenen Suspensionen wurden in einer geeigneten Fermentationslösung 1/10 verdünnt und unverdünnt für das Inoculum verwendet. Wäßrige Lösungen der Verbindungen dieser Erfindung wurden bei der gewünschten Konzentration in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und 200 µl wurden abgezogen in die erste Reihe der Vertiefungen einer sterilen Mikroplatte. Diese Verbindungen wurden dann serienmäßig zweifach in DMSO verdünnt, um eine Arbeits-Stammkonzentrationsbereichs-Platte zu erhalten. Die letzte Reihe der Vertiefungen wurde frei von Verbindungen belassen, enthaltend nur DMSO, um als eine Wachstumskontrolle zu dienen. 5 µl von jeder Reihe der Arbeitsstammplatte wurde zu den entsprechenden Reihen von einer separaten Platte, die 95 µl/Vertiefung einer geeigneten Fermentationslösung enthielt, übertragen. Alle Verdünnungen wurden entweder mit einem automatisiertem Verdünnern oder manuell gemacht. Die Vertiefungen der Mikroplatte, die die gewünschten Konzentrationen der Verbindung und die

verbindungs-freien Wachstumskontrollen in Fermentationslösung enthielten, wurden dann unter Anwendung des MIC 2000-Inoculators, der 1,5 µl/Vertiefung überträgt, inoculiert, um eine End-Inoculum-Konzentration von 10 Mikroorganismen/Vertiefung oder von 10 Mikroorganismen/ml zu erhalten. Die Platten wurden wie oben beschrieben inkubiert und für das offensichtliche Wachstum vorbereitet. Die minimale Inhibitor-konzentration (MIC: ausgedrückt in µg/ml) von jeder Verbindung, getestet gegen jeden Test-Mikroorganismus, wurde bestimmt als die niedrigste Konzentration der Verbindung, die ein offensichtliches mikrobielles Wachstum verhindert.

Die folgenden Verbindungen wurden entsprechend zu dem vorhergehenden Verfahren getestet:

- A. 1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Beispiele 1 i und 2 i)
 B. 1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Beispiel 4 g)
 C. 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Beispiel 5 c)

Stand der Technik – Verbindungen:

- P. 7-(2,6-Dimethyl-4-pyridinyl)-1-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure
 Q. 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure
 R. 7-(2,6-Dimethyl-4-pyridinyl)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Die folgende Tabelle I faßt die Ergebnisse der Testung der vorhergehenden Verbindungen zusammen:

Tabelle I

Verbindung	In vitro (µg/ml)						
	ML MIC	EC MIC	SA MIC	SF MID	SP MIC	PA MIC	BF MIC
A	0,5	0,03	0,008	0,06	0,03	2	0,5
B	0,5	0,125	0,008	0,06	0,03	8	0,5
C	0,25	0,06	0,008	0,06	0,016	4	0,125
P	8	0,25	0,25	1	2	32	16
Q	2	0,004	0,25	0,5	0,25	0,125	2
R	0,5	0,06	0,03	0,25	0,25	4	2

ML = *Micrococcus luteus*

EC = *Escherichia coli*

SA = *Staphylococcus aureus*

SF = *Streptococcus faecialis*

SP = *Streptococcus pneumoniae*

PA = *Pseudomonas aeruginosa*

BF = *Bacteroides fragilis*

Es ist aus der obigen Tabelle ersichtlich, daß die Verbindungen der Erfindung (A, B, C) beträchtlich aktiver gegenüber allen Organismen sind als die Stand-der-Technik-Verbindungen (P, Q, R), ausgenommen *E. coli* und *P. aeruginosa*, und ausgenommen *M. luteus* im Falle der Verbindung R. Die Verbesserung in der Aktivität ist besonders ausgeprägt im Falle des wichtigen pathogenen *Staphylococcus aureus*, wo die Verbindungen A, B und C dreißigmal so aktiv wie die Verbindungen P und Q und viermal so aktiv wie die Verbindung R sind.

Die *in vivo* antibakterielle Aktivität der Verbindungen der Erfindung wurde in weiblichen Mäusen, jedes 18–20 g, bestimmt. Wäßrige Lösungen der Verbindungen, die zu testen sind, wurden durch Lösen der freien Säure-Form in verdünntem Natriumhydroxid und durch Verdünnen der Lösung mit destilliertem Wasser bis zu der gewünschten Konzentration hergestellt. Kulturen von *E. coli* ließ man in Gehirn-Herz-Infusions-Fermentationslösung wachsen, und die Maus wurde intraperitoneal mit 0,5 ml bakteriellem Test-Inoculum, suspendiert in physiologischer Kochsalzlösung, inoculiert. Kulturen von *Staph. aureus* wurden von den gefrorenen Gesamtplatten (pooled stocks) aufgetaut und mit 5%igem Mucin gemischt. Eine 0,5 ml Zubereitung wurde verwendet, um eine Maus durch intraperitoneale Inoculation zu infizieren.

Diese Maus wurde eine halbe Stunde nach der Infektion subcutan (sc) oder oral (po) mit 0,5 ml einer Lösung der Testverbindung behandelt. Todesfälle wurden für sieben Tage täglich protokolliert. Fünfzig Prozent Schutz-Dosis-Werte (protective dose values, PD₅₀) wurden kalkuliert unter Anwendung einer Probitanalyse. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle II angegeben.

Tabelle II

Verbindung	In vivo (Maus, mg/kg)			
	Staph. aureus		E. coli	
	sc	(PD ₅₀) po	sc	(PD ₅₀) po
A	0,08	0,20	3,1	3,8
B	0,08	0,14	8,9	10,8
C	0,06	0,09	6,1	5,7
P	2,37	3,8	13,5	17,9
Q	1,16	5,9	0,09	0,57
R	0,71	1,38	5,39	8,24

Es ist aus der obigen Tabelle II ersichtlich, daß, obwohl die Verbindungen dieser Erfindung (A, B, C) in der Aktivität ungefähr gleich sind zu den Verbindungen P und R und weniger aktiv als die Verbindung Q gegen *E. coli*, diese neuen Verbindungen deutlich mehr aktiv sind (9–30fach) als die Stand-der-Technik-Verbindungen gegen *Staph. aureus*.

In Affen ergaben die Verbindungen A und C hohe und verlängerte Serumspiegel nach 25mg/kg oraler Dosierung. Die Verbindung A zeigte eine maximale Konzentration von 13 µg/ml bei 7 Stunden mit einer Halblebenszeit von 13 Stunden; und die Verbindung C zeigte eine maximale Konzentration von 34 µg/ml bei 5,5 Stunden mit einer Halblebenszeit von 20 Stunden. Für die Verbindung von Beispiel 6 (c), 1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6,8-difluor-5-(phenylthio)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, wurde ebenfalls gefunden, daß sie eine merkliche antibakterielle Aktivität *in vitro* aufweist, MIC (µg/ml)-Werte wie folgend: *M. luteus* (16,0), *Staph. aureus* (1,0), *Strep. faecalis* (16,0), *Strep. pneumoniae* (2,0) und *B. fragilis* (16,0). Für die Verbindung von Beispiel 7, 1-Cyclopropyl-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-8-(benzylthio)-3-chinolincarbonsäure, wurde ebenfalls gefunden, daß sie eine merkliche antibakterielle Aktivität *in vitro* aufweist, MIC (µg/ml)-Werte wie folgend: *M. luteus* (64,0), *E. coli* (4,0), *Staph. aureus* (< 0,125), *Strep. faecalis* (2,0), *Strep. pneumoniae* (2,0) und *B. fragilis* (64,0).

Tabelle III unten zeigt die *In-vitro*-Aktivitätsdaten zusätzlicher Verbindungen innerhalb des Anwendungsbereiches dieser Erfindung.

Tabelle III

Verbindung des Beispiels	in vitro (µg/ml)					
	EC	SA	SF	SP	PA	BF
9	0,03	0,016	0,06	0,06	2,0	0,5
10	0,5	1,0	4,0	8,0	> 16	4,0
11	0,125	0,06	0,5	0,25	8,0	4,0
12	0,125	0,03	0,25	0,25	4,0	1,0
13	0,03	0,06	0,25	0,125	4,0	0,25
14	0,06	0,016	0,125	0,06	2,0	0,25
15f	0,5	0,125	1,0	1,0	> 16	8,0
16b	0,125	0,25	0,5	0,5	8,0	4,0
17b	0,06	0,03	0,125	0,06	4,0	1,0
18c	0,06	0,5	2,0	0,5	8,0	8,0
19	0,06	0,06	0,5	0,5	8,0	2,0
20	≥ 0,016	0,125	0,2	0,25	1,0	2,0
21	0,25	0,03	0,125	0,125	8,0	1,0

Ausgewählte Verbindungen dieser Erfindung besitzen auch Topoisomerase-II-Inhibitor-Aktivität.

Die Verbindungen dieser Erfindung können unter Anwendung konventioneller pharmazeutischer Verfahren hergestellt werden; das heißt, durch Lösen oder Suspendieren derselben in einer pharmazeutisch annehmbaren Bindemittellösung, zum Beispiel Wasser, wäßriger Alkohol, Glycol, Öllösung oder Öl-Wasser-Emulsion, für parenterale oder orale Verabreichung oder für lokale Anwendung; oder durch Einschließen derselben in eine einheitliche Verabreichungsform als Kapseln oder Tabletten für die orale Verabreichung entweder allein oder in Kombination mit konventionellen Zusatzmitteln oder Bindemitteln, zum Beispiel Calciumcarbonat, Stärke, Laktose, Talk, Magnesiumstearat, Gummi arabicum und ähnliche.