



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 29 565 T2** 2005.06.09

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 897 919 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 29 565.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP97/01327**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 917 416.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/040036**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.04.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **30.10.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.02.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.06.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 401/04**
A61K 31/47

(30) Unionspriorität:
12253896 19.04.1996 JP

(73) Patentinhaber:
Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, JP

(74) Vertreter:
LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**YAZAKI, Akira, Hiroshima 739-11, JP; NIINO,
Yoshiko, Hiroshima 739-11, JP; OHSHITA,
Yoshihiro, Hiroshima 739-11, JP; HAYASHI,
Norihiro, Hiroshima 739-11, JP; AMANO, Hirotaka,
Hiroshima 739-11, JP; HIRAO, Yuzo, Hiroshima
739-11, JP; YAMANE, Tamae, Hiroshima 739-11, JP**

(54) Bezeichnung: **Neue Pyridoncarbonsäure-Derivate oder Salze dieser Derivate und antibakterielle Mittel, die diese aktiven Wirkstoffe enthalten**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Pyridoncarbonsäure-Derivate oder deren Salze, die über exzellente antibakterielle Wirkung und orale Absorption verfügen, sowie auf antibakterielle Mittel, die diese beinhalten.

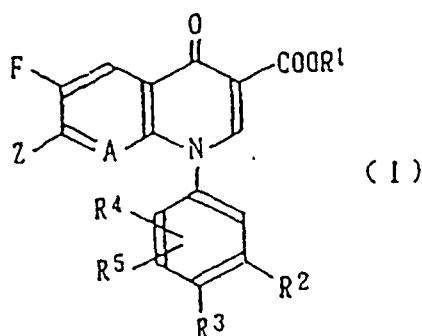
Hintergrund der Technik

[0002] Viele Verbindungen mit einem Pyridoncarbonsäure-Grundskelett sind dafür bekannt, dass sie aufgrund ihrer hervorragenden antibakteriellen Wirkungen und ihres breiten antibakteriellen Spektrums gute synthetische antibakterielle Mittel darstellen. Davon werden Norfloxacin (offengelegte Japanische Patentanmeldung Nr. 53-141286), Enoxacin (offengelegte Japanische Patentanmeldung Nr. 55-31042), Ofloxacin (offengelegte Japanische Patentanmeldung Nr. 57-46986), Ciprofloxacin (offengelegte Japanische Patentanmeldung Nr. 58-74667), Tosufloxacin (offengelegte Japanische Patentanmeldung Nr. 60-228479) und dergleichen in der klinischen Praxis oftmals zur Behandlung von Infektionen verwendet.

[0003] Diese Verbindungen müssen aber hinsichtlich ihrer antibakteriellen Wirkungen, ihrer Absorption im Darm, ihrer metabolischen Stabilität, ihrer Nebenwirkungen sowie insbesondere Phototoxizität und Zytotoxizität noch weiter verbessert werden.

[0004] Andere Offenbarungen nach dem Stand der Technik umfassen jene von Frigola et al. in J. Med Chem, Band 36, Nr. 7, 801–810 (1993), und J. Med. Chem, Band 37, Nr. 24, 4195–4210 (1994). Frigola et al. offenbaren eine große Reihe an antibakteriellen 7-Azetidinylnolonen und insbesondere eine Reihe von 7-(2,3-disubstituiertem-1-Azetidinyl)-1,4-dihydro-6-fluor-4-oxochinolin und 1,8-Naphthyridin-3-carbonsäuren mit verschiedenen Substitutionen an den 1-, 5- und 8-Positionen. 1-Substitutionen sind überwiegend Cyclopropyl; einige sind anderes Niederalkyl oder Difluorphenyl. Eine 8-Substitution in den Chinolin-Verbindungen ist F, Cl oder H. Die Substitution auf Azetidinyll ist sehr verschiedenartig.

[0005] Die EP-A-0787720 der Erfinder der vorliegenden Erfindung, veröffentlicht nach dem Prioritätsdatum des vorliegenden Patents, beschreibt antibakterielle Pyridoncarbonsäure-Derivate mit der folgenden Formel:



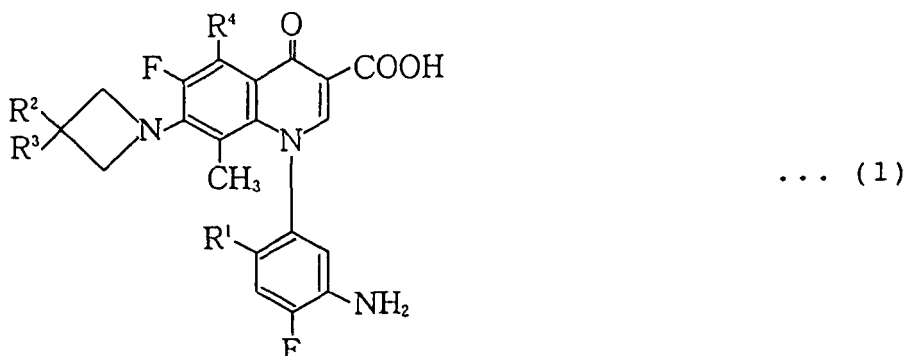
worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Carboxy-schützende Gruppe ist, R² eine Nitro- oder eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe ist, R³ ein Halogenatom ist, jeder von R⁴ und R⁵, welche gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe oder eine Niederalkoxygruppe ist, worin A ein Stickstoffatom oder -CX= ist, worin X ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe oder eine Niederalkoxygruppe ist, und Z ein Halogenatom oder eine gesättigte zyklische Aminogruppe ist, die einen Substituenten aufweisen kann. Dafür sind zahlreiche Beispiele gegeben.

[0006] Die vorliegende Erfindung wurde in Hinblick auf eine solche Situation durchgeführt, und ein Ziel der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Pyridoncarbonsäure-Derivate oder Salze davon bereitzustellen, die über zufrieden stellende antibakterielle Wirkungen, Darmabsorption und metabolische Stabilität sowie verringerte Nebeneffekte, insbesondere Phototoxizität und Zytotoxizität, verfügen; sowie antibakterielle Mittel, welche dieselben enthalten.

[0007] Um das obige Ziel zu erreichen, führten die Erfinder der vorliegenden Erfindung eine intensive Studie durch, um Verbindungen zu finden, die im klinischen Betrieb exzellente synthetische antibakterielle Mittel darstellen, und sie fanden dabei heraus, dass die neuen Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel (1) gute antibakterielle Wirkungen auf gramnegative und grampositive Bakterien wie auch extrem niedrige Toxizität auf-

weisen und somit als synthetische antibakterielle Mittel sehr nützlich sind. Die vorliegende Erfindung wurde auf Basis dieser Ergebnisse durchgeführt.

[0008] Gemäß der vorliegenden Erfindung sind Pyridoncarbonsäure-Derivate oder deren Salze, die durch die folgende Formel (1) dargestellt sind, bereitgestellt:



[In der Formel steht R¹ für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niederalkylgruppe; R² steht für ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkylgruppe; R³ steht für eine substituierte oder unsubstituierte Amino- oder Hydroxygruppe; und R⁴ steht für ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe, Aminogruppe oder Nitrogruppe.]

[0009] Gemäß der vorliegenden Erfindung sind auch antibakterielle Mittel bereitgestellt, die Pyridoncarbonsäure-Derivate oder ihre Salze als effektive Komponenten enthalten.

Bester Ausführungsmodus der Erfindung

[0010] Die neuen Pyridoncarbonsäure-Derivate der vorliegenden Erfindung sind durch die obige allgemeine Formel (1) dargestellt, und der Begriff "Nieder-", der für die Substituenten der Pyridoncarbonsäure-Derivate, die durch die allgemeine Formel (1) dargestellt sind, verwendet wird, bezeichnet, dass der Substituent 1 bis 7 Kohlenstoffatome und vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatome im Fall eines linearen Substituenten sowie 3 bis 7 Kohlenstoffatome im Fall eines zyklischen Substituenten umfasst.

[0011] Die durch R¹ in der allgemeinen Formel (1) dargestellten Halogenatome umfassen Fluor-, Chlor-, Brom- und Iodatome, wobei Fluor- und Chloratome bevorzugt sind und das Fluoratom am meisten bevorzugt ist.

[0012] Die durch R¹, R² und R⁴ dargestellten Niederalkylgruppen umfassen eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl, n-Butyl-, i-Butyl-, t-Butyl-, Pentyl-, Hexyl- und Heptylgruppe, wobei die Methylgruppe bevorzugt ist.

[0013] Die Substituenten der substituierten, durch R³ dargestellten Aminogruppe umfassen Niederalkylgruppen wie Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, t-Butyl-, Pentyl-, Hexyl- und Heptylgruppe; Niederalkenylgruppen wie Vinyl-, Allyl-, 1-Propenyl-, Butenyl-, Pentenyl-, Hexenyl- und Heptenylgruppe; Aralkylgruppen, die 7 bis 11 Kohlenstoffatome enthalten, wie z. B. Benzyl- und 1-Phenylethylgruppe; Arylgruppen, die 6 bis 14 Kohlenstoffatome enthalten, so z. B. Phenyl- und Naphthylgruppe; Niederalkanoylgruppen wie Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- und Isobutyrylgruppe; Niederalkoxycarbonylgruppen wie Methoxycarbonyl- und Ethoxycarbonylgruppe; Aroylgruppen, die 7 bis 15 Kohlenstoffatome enthalten, wie Benzoyl- und Naphthoylgruppe; Aminosäurereste wie Aminosäurereste oder Oligopeptidreste wie Glycyl, Leucyl, Valyl, Alanyl, Phenylalanyl, Alanyl-Alanyl, Glycyl-Valyl und Glycyl-Glycyl-Valyl sowie die Aminosäurereste oder Oligopeptidreste, in welchen die funktionelle Gruppe davon mit einem Acyl, einem Niederalkyl oder anderen Schutzgruppen geschützt ist, wie dies in der Peptidchemie allgemein üblich ist; und eine zyklische Aminogruppe. Ein oder zwei Substituenten, die gleich oder voneinander verschieden sein können, können aus den zuvor beschriebenen Substituenten ausgewählt werden. Von der mit dem Aminosäurerest oder dem Oligopeptidrest geschützten Verbindung wird erwartet, dass sie über eine verbesserte Wasserlöslichkeit verfügt.

[0014] Bevorzugte, durch R³ dargestellte Gruppen umfassen die Aminogruppe, Niederalkylaminogruppen, Di-Niederalkylaminogruppen, Niederalkanoylaminogruppen, Aminosäure-substituierte Aminogruppen, Oligopeptid-substituierte Aminogruppen und Hydroxygruppe. Noch mehr bevorzugte Gruppen von R³ umfassen Aminogruppe, Methylaminogruppe, Ethylaminogruppe, Dimethylaminogruppe, Formylaminogruppe, Glycyl-Aminogruppe, Leucyl-Aminogruppe, Valyl-Aminogruppe, Alanyl-Aminogruppe, Alanyl-Alanyl-Aminogruppe

und Hydroxygruppe, wobei die Aminogruppe die am meisten bevorzugte Gruppe ist.

[0015] Bevorzugte Kombinationen von R^2 und R^3 sind Methylgruppe oder Wasserstoffatom für R^2 sowie Aminogruppe, Methylaminogruppe oder Hydroxygruppe für R^3 .

[0016] Bevorzugte Kombinationen von R^1 , R^2 und R^3 in der allgemeinen Formel (1) sind Fluoratom, Chloratom oder Methylgruppe für R^1 , Wasserstoffatom oder Methylgruppe für R^2 und Aminogruppe, Methylaminogruppe oder Hydroxygruppe für R^3 , wobei die am meisten bevorzugte Kombination die Methylgruppe für R^1 , das Wasserstoffatom für R^2 und die Aminogruppe für R^3 ist.

[0017] Die bereits zuvor beschriebenen Pyridoncarbonsäure-Derivate der Formel (1) oder Salze davon können entweder ein Säureadduktsalz oder ein Basenadduktsalz bilden. Der hierin verwendete Begriff "Salz" umfasst auch ein Chelatsalz mit einer Borverbindung. Beispiele für Säureadduktsalze umfassen (A) Salze mit einer Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure; (B) Salze mit einer organischen Carbonsäure wie Ameisensäure, Citronensäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure, Fumarsäure oder Maleinsäure; und (C) Salze mit einer Sulfonsäure wie Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Mesitylensulfonsäure oder Naphthalinsulfonsäure; und Beispiele für Basenadduktsalze umfassen (A') Salze mit einem Alkalimetall wie Natrium oder Kalium; (B') Salze mit einem Erdalkalimetall wie Calcium oder Magnesium; (C') Ammoniumsalze; (D') Salze mit einer Stickstoff-hältigen organischen Base wie Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, Diethylamin, Cyclohexylamin, Procain, Dibenzylamin, N-Benzyl- β -phenethylamin, 1-Ephenamin oder N,N'-Dibenzylethylendiamin. Beispiel für Borverbindungen umfassen Borhalogenide wie Borfluorid und Niederacacycloxybore wie Acetoxybor.

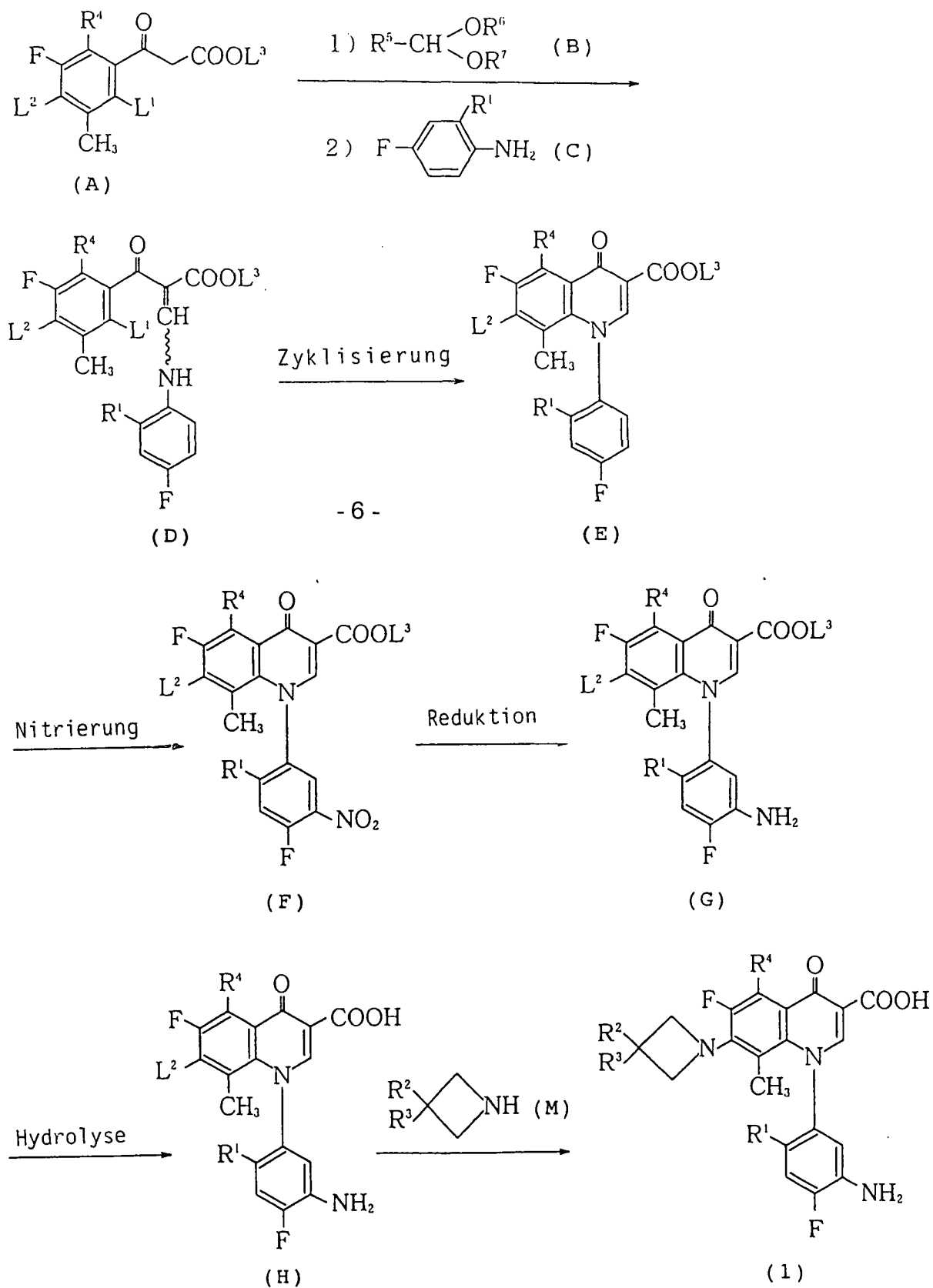
[0018] Die Pyridoncarbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel (1) oder Salze davon können auch in der Form von Hydraten oder Solvaten zusätzlich zu nicht-solvatisierten Formen vorliegen. Entsprechend umfassen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung alle kristallinen Formen, Hydratformen sowie Solvatformen.

[0019] Die zuvor beschriebenen Pyridoncarbonsäure-Derivate der Formel (1) oder Salze davon können auch in der Form von optisch aktiven Substanzen vorliegen, und solche optisch aktiven Substanzen liegen ebenfalls innerhalb des Schutzzumfangs der Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Weiters können die Verbindungen der Formel (1) auch in der Form von (cis- oder trans-) Stereoisomeren vorliegen, und solche Stereoisomere liegen auch innerhalb des Umfangs der Verbindungen der vorliegenden Erfindung.

[0020] Die zuvor beschriebenen Pyridoncarbonsäure-Derivate der Formel (1) oder Salze davon können in jedem passend gewählten Verfahren, entsprechend solcher Faktoren wie der Art der Substituenten, hergestellt werden, wobei ein Beispiel für ein solches Verfahren nachfolgend beschrieben ist.

[0021] Die durch die allgemeine Formel (1) dargestellten Verbindungen können z. B. durch das Verfahren 1 oder das Verfahren 2 hergestellt werden, die durch das nachfolgende Reaktionsschema beschrieben wird:

Verfahren 1



[worin R^5 für eine Niederalkoxygruppe oder $-\text{NR}^8\text{R}^9$ -Gruppe (worin R^8 und R^9 unabhängig voneinander eine Niederalkylgruppe darstellen) steht; R^6 und R^7 unabhängig voneinander eine Niederalkylgruppe darstellen; und L^1 und L^2 unabhängig voneinander dasselbe oder ein anderes Halogenatom darstellen; L^3 für eine Niederalkylgruppe steht; und R^1 , R^2 , R^3 und R^4 wie zuvor definiert sind.]

[0022] Veranschaulichend dargestellt bedeutet dies, dass die Verbindung (1) der vorliegenden Erfindung hergestellt wird, indem die Verbindung (A) mit einem Orthoformiat (B) wie einem Ethylorthoformiat oder Methylorthoformiat und danach mit der Verbindung (C) umgesetzt wird, um die Verbindung (D) zu erzeugen; indem die Verbindung (D) zyklisiert wird, um die Verbindung (E) zu erzeugen; indem die Verbindung (E) nitriert wird, um die Verbindung (F) zu erzeugen; indem die Verbindung (F) reduziert wird, um die Verbindung (G) zu erzeugen; indem die Verbindung (G) hydrolysiert wird, um die Verbindung (H) zu erzeugen; und indem die Verbindung (H) unter Verwendung eines Azetidin-Derivats (M) aminiert wird.

[0023] Die Reaktion zwischen der Verbindung (A) und dem Orthoformiat (B) wird im Allgemeinen bei 0 bis 160°C und bevorzugt 50 bis 150°C über einen Reaktionszeitraum von 10 Minuten bis 48 Stunden und vorzugsweise 1 bis 10 Stunden durchgeführt. In diesem Fall wird, was aber keine Beschränkung darstellen soll, ein Carbonsäureanhydrid wie ein Essigsäureanhydrid vorzugsweise in der obigen Reaktion zugegeben. Das Orthoformiat (B) wird in einer äquimolaren Menge oder mehr zur Verbindung (A) und bevorzugt in einer Menge des 1- bis 10fachen der Molmenge der Verbindung (A) verwendet.

[0024] Die Reaktion mit der Verbindung (C) kann ohne jegliches Lösungsmittel oder in einem Lösungsmittel durchgeführt werden. Das in dieser Reaktion verwendete Lösungsmittel kann jedes beliebige Lösungsmittel sein, so lange die Reaktion vom Lösungsmittel nicht beeinträchtigt wird, und Beispiele für solche Lösungsmittel umfassen aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol und Xylol; Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Monoglyme und Diglyme; aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Heptan und Ligroin; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform und Kohlenstofftetrachlorid; nicht-protische polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid; sowie Alkohole wie Methanol, Ethanol und Propanol. Diese Reaktion wird im Allgemeinen bei 0 bis 150°C und vorzugsweise 0 bis 100°C üblicherweise über einen Reaktionszeitraum von 10 Minuten bis 48 Stunden durchgeführt. Die Verbindung (C) wird in einer äquimolaren Menge oder mehr zur Verbindung (A) verwendet und vorzugsweise in einer 1- bis 2fachen Menge der Molmenge der Verbindung (A).

[0025] Alternativ dazu kann die Verbindung (A) mit einem Acetal wie N,N-Dimethylformamiddimethylacetal oder N-Dimethylformamiddiethylacetal und danach mit der Verbindung (C) umgesetzt werden, um die Verbindung (D) zu erzeugen. Das in der Reaktion mit dem Acetal verwendete Lösungsmittel kann ein beliebiges Lösungsmittel sein, so lange die Reaktion nicht vom Lösungsmittel beeinträchtigt wird, und Beispiele für diese Lösungsmittel umfassen die zuvor beschriebenen Lösungsmittel. Diese Reaktion wird im Allgemeinen bei 0 bis 150°C und vorzugsweise Raumtemperatur bis 100°C über einen Reaktionszeitraum von 10 Minuten bis 48 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde bis 10 Stunden, durchgeführt.

[0026] Danach wird die Verbindung (D) in einem adäquaten Lösungsmittel entweder in Gegenwart oder bei Fehlen einer basischen Verbindung zur Verbindung (E) zyklisiert. Das in dieser Reaktion verwendete Lösungsmittel kann jedes beliebige Lösungsmittel sein, so lange die Reaktion vom Lösungsmittel nicht beeinträchtigt wird, und Beispiele für solche Lösungsmittel umfassen aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol und Xylol; Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan und Monoglyme; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform und Kohlenstofftetrachlorid; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol und Butanol; sowie nicht-protische polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Beispiele für verwendete basische Verbindungen sind Alkalimetalle wie Natriummetall und Kaliummetall; Metallhydride wie Natriumhydrid und Calciumhydrid; anorganische Salze wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat; Alkoxide wie Natriummethoxid, Natriumethoxid und Kalium-t-butoxid; Metallfluoride wie Natriumfluorid und Kaliumfluorid; organische Salze wie Triethylamin und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen (DBU). Diese Reaktion wird bei einer Reaktionstemperatur von 0 bis 200°C und vorzugsweise Raumtemperatur bis 180°C durchgeführt, und die Reaktion wird im Allgemeinen innerhalb von 5 Minuten bis 24 Stunden abgeschlossen. Die basische Verbindung wird in einer äquimolaren Menge oder mehr zur Verbindung (B) verwendet und vorzugsweise in einer 1- bis 2fachen Menge der Menge der Verbindung (B).

[0027] Die Nitrierung der Verbindung (E) zur Verbindung (F) kann in einem Verfahren durchgeführt werden, das im Allgemeinen für die Nitrierung von aromatischen Verbindungen verwendet wird, und das Säuregemisch aus Salpetersäure oder Nitrat (wie Kaliumnitrat) in Kombination mit Schwefelsäure oder Acetylnitrat wird als Nitrierungsmittel verwendet. Die Menge des in der Reaktion verwendeten Säuregemisches ist so vorgesehen, dass 1 Äquivalent oder mehr an Schwefelsäure und 1 Äquivalent oder mehr an Salpetersäure mit 1 Äquivalent der Verbindung (E) verwendet werden, und die Reaktion wird durchgeführt, indem die Verbindung (E) dem Säuregemisch zugegeben wird. Die Reaktion wird vorzugsweise bei einer Reaktionstemperatur von -10°C bis 80°C über einen Zeitraum von 5 Minuten bis 5 Stunden durchgeführt.

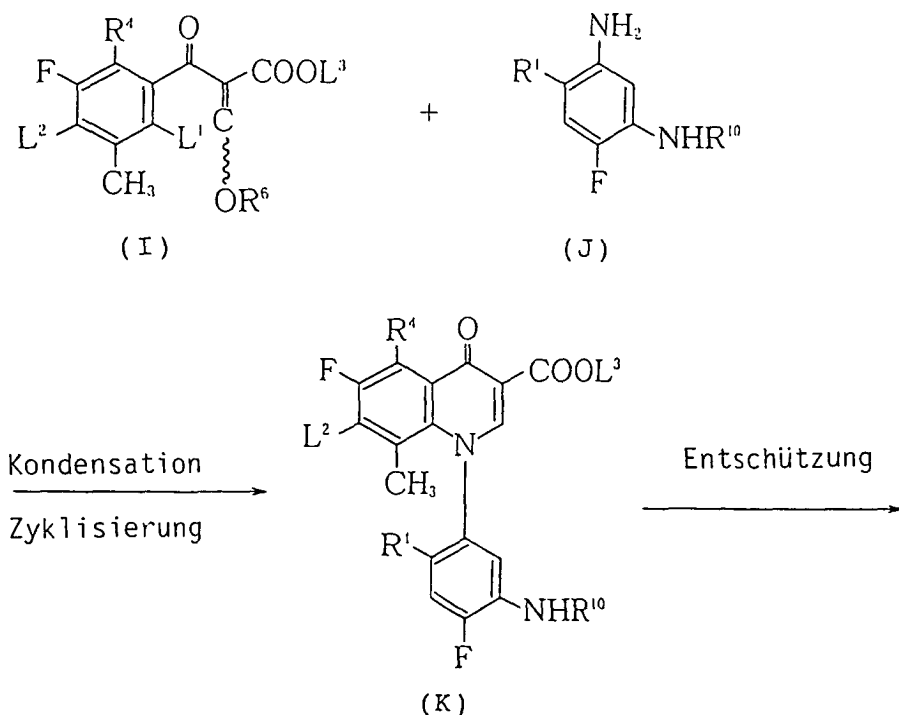
[0028] Die Reduktion der Verbindung (F) zur Verbindung (G) kann durch jedes allgemeine Verfahren wie einer Reduktion mit geschmolzenem Metall durchgeführt werden, worin Zink, Eisen, Zinn, Zinn(II)-chlorid oder dergleichen in einer sauren Lösung verwendet wird; einer Reduktion, worin ein Sulfat wie Natriumsulfat, Natriumhydrosulfid oder Natriumdithionat verwendet wird; und einer katalytischen Reduktion, worin Platin, Raney-Nickel, Platinschwarz (Pt-C) oder Palladium-Kohlenstoff (Pd-C) verwendet wird. Wird Ameisensäure-Eisen verwendet, so liegt die erhaltene Verbindung (G) in der Form einer Formylamino-Verbindung vor.

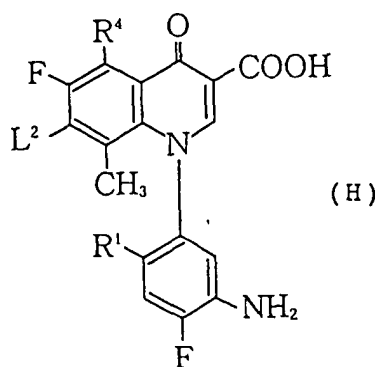
[0029] Die Hydrolyse der Verbindung (G) zur Verbindung (H) kann unter allgemein bei der Hydrolyse verwendeten Bedingungen durchgeführt werden, so z. B. in der Gegenwart einer basischen Verbindung wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat, einer Mineralsäure wie Salzsäure, Schwefelsäure und Bromwasserstoffsäure oder einer organischen Säure wie p-Toluolsulfonsäure sowie in einem Lösungsmittel wie Wasser, einem Alkohol wie Methanol, Ethanol oder Propanol oder einem Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Keton wie Aceton oder Methylethylketon, Essigsäure oder einem Gemisch aus solchen Lösungsmitteln. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei Raumtemperatur bis 180°C und vorzugsweise bei Raumtemperatur bis 140°C gewöhnlich über einen Reaktionszeitraum von 1 bis 24 Stunden durchgeführt.

[0030] Die Reaktion der Verbindung (H) mit einem Azetidin-Derivat (M) zur Aminierung der Verbindung (H) zur Verbindung der Formel (1) der vorliegenden Erfindung kann in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, das die Reaktion nicht beeinträchtigt. Beispiele für solche Lösungsmittel umfassen aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol und Xylol; Alkohole wie Methanol und Ethanol; Ether wie Tetrahydrofuran, Dioxan und Monoglyme; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform und Kohlenstofftetrachlorid; sowie nicht-protische polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidon; Acetonitril, Pyridin und dergleichen. Die Reaktion kann in der fakultativen Gegenwart eines Neutralisationsmittels wie Natriumcarbonat, Calciumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Triethylamin und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen (DBU) und bei einer Reaktionstemperatur von Raumtemperatur bis 160°C durchgeführt werden, und die Reaktion wird im Allgemeinen in einigen Minuten bis 48 Stunden abgeschlossen, vorzugsweise in von 10 Minuten bis 24 Stunden. Die Verbindung (M) wird in einer äquimolaren Menge oder mehr zur Verbindung (H) verwendet, und vorzugsweise in einer 1- bis 5fachen Menge der Menge der Verbindung (H).

[0031] Die zuvor beschriebene Verbindung (H) kann auch im folgenden Verfahren hergestellt werden, nämlich im Verfahren 2.

Verfahren 2





[worin R^{10} eine Schutzgruppe für die Aminogruppe ist; und R^1 , R^4 , R^6 , L^1 , L^2 und L^3 wie zuvor definiert sind.]

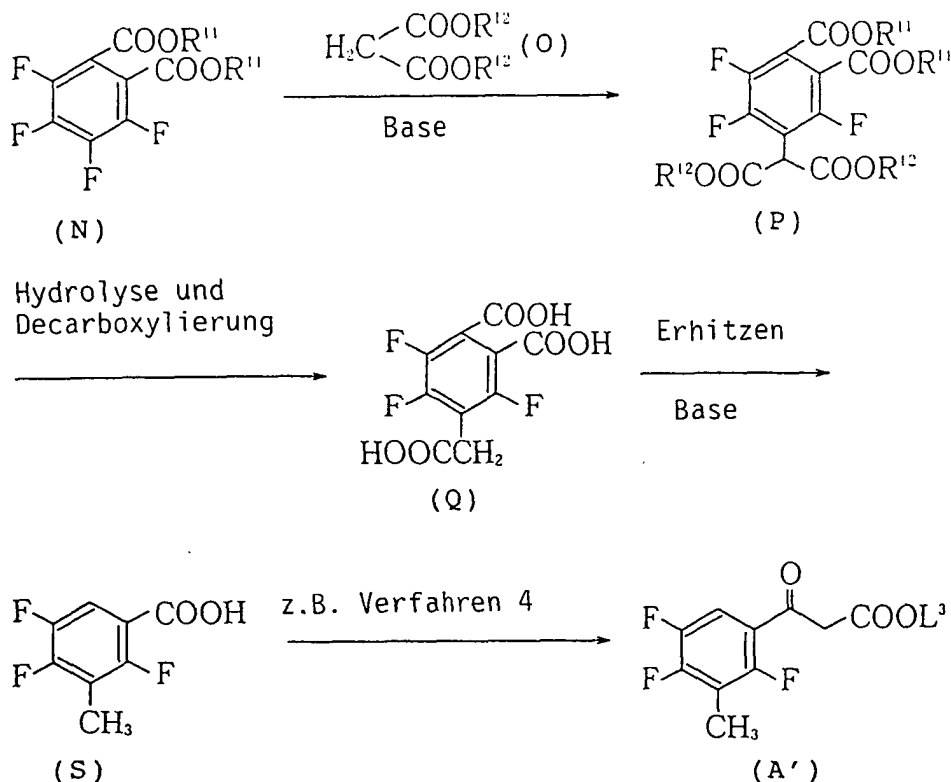
[0032] Noch besser veranschaulicht bedeutet dies, dass die Verbindung (A) mit dem Orthoformiat (B) umgesetzt wird, um Acrylat (I) zu erzeugen, und das Acrylat (I) wird mit Phenylendiamin (J) anstelle der Verbindung (C) im zuvor beschriebenen Verfahren 1 zum Kondensieren und Zyklisieren umgesetzt, um die Verbindung (K) zu erzeugen. Die Niederalkylgruppe L^3 und die Schutzgruppe R^{10} für die Aminogruppe werden daraufhin abgespalten, um die Verbindung (H) zu erhalten.

[0033] Die Schritte im Verfahren 2 von der Verbindung (I) zur Verbindung (H) können unter ähnlichen Bedingungen wie die Reaktionen des zuvor beschriebenen Verfahrens 1 durchgeführt werden, worin die Verbindung (G) aus der Verbindung (A) hergestellt wird. Im Verfahren 2 kann das Abspalten der Niederalkylgruppe L^3 und Schutzgruppe R^{10} für die Aminogruppe (welche gewöhnlich eine Acylgruppe bzw. eine Carbamoylgruppe sind) durch die Hydrolyse mit einer Säure oder einer Base unter ähnlichen Bedingungen, wie sie für die Hydrolyse der Verbindung (G) zur Verbindung (H) im zuvor beschriebenen Verfahren 1 verwendet wurden, durchgeführt werden.

[0034] Ist eine Aminogruppe, Iminogruppe, Hydroxygruppe, Mercaptogruppe, Carboxygruppe oder dergleichen, die nicht an der Reaktion beteiligt ist, in den Ausgangsmaterialien der zuvor beschriebenen Verfahren 1 oder 2 vorhanden, so kann eine solche Gruppe während der Reaktion geschützt sein, und die Schutzgruppe kann nach dem Abschluss der Reaktion in einem herkömmlichen Verfahren entfernt werden. Die in einem solchen Fall verwendete Schutzgruppe kann jede beliebige Gruppe sein, so lange die Verbindung der vorliegenden Erfindung, die durch die Reaktion erzeugt wird, mit keiner Zersetzung in seiner Struktur entschützt werden kann, und dabei kann jede herkömmlich im chemischen Bereich von Peptid-, Aminosäure- und Nucleinsäuren-Chemie verwendete Gruppe verwendet werden.

[0035] 2,4,5-Trifluor-3-methylbenzoylacetat (A'), das eine typische Ausgangsverbindung (A) für die zuvor beschriebenen Verfahren 1 und 2 ist, kann durch eine Reihe von Schritten des nachfolgend beschriebenen Verfahrens 3 hergestellt werden.

Verfahren 3



[worin R^{11} und R^{12} Niederalkylgruppen darstellen und L^3 wie zuvor definiert ist.]

[0036] Die Verbindung (N) wird mit einem Malonat (O) in Gegenwart einer basischen Verbindung umgesetzt, um die Verbindung (P) zu erzeugen, und die Verbindung (P) wird hydrolysiert und decarboxyliert, um die Verbindung (Q) zu erzeugen. Die Verbindung (Q) wird daraufhin in Gegenwart einer basischen Verbindung erhitzt, um die Verbindung (S) zu erzeugen. Die auf diese Weise hergestellte Verbindung (S) wird in bekannten Reaktionen wie dem nachfolgend beschriebenen Verfahren 4 in die Ausgangsverbindung (A) übergeführt.

[0037] Die Reaktion der Verbindung (N) mit dem Malonat (O) wird in Gegenwart einer basischen Verbindung und in einem geeigneten Lösungsmittel, das die Reaktion nicht beeinträchtigt, durchgeführt. Beispiele für solche Lösungsmittel umfassen aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol und Xylol; Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Monoglyme und Diglyme; aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Heptan und Ligroin; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform und Kohlenstofftetrachlorid; sowie nicht-protische polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid; sowie Alkohole wie Methanol, Ethanol und Propanol. Beispiele für die verwendeten basischen Verbindungen umfassen Alkalimetalle wie Natriummetall und Kaliummetall; Metallhydride wie Natriumhydrid und Calciumhydrid; anorganische Salze wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat; Alkoxide wie Natriummethoxid, Natriumethoxid und Kalium-*t*-butoxid; Metallfluoride wie Natriumfluorid und Kaliumfluorid; und organische Salze wie Triethylamin und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen (DBU), wobei die Verwendung von Metalloxiden wie Natriumhydrid und Calciumhydrid bevorzugt ist.

[0038] Die Reaktionsbedingungen sind nicht besonders beschränkt. Die Reaktion wird jedoch im Allgemeinen unter Erwärmen in einem Zeitraum von etwa 30 Minuten bis 48 Stunden durchgeführt. Die Verbindung (O) wird in einer äquimolaren Menge oder mehr zur Verbindung (N) und vorzugsweise in etwa 1- bis 5facher Molmenge zur Verbindung (N) verwendet.

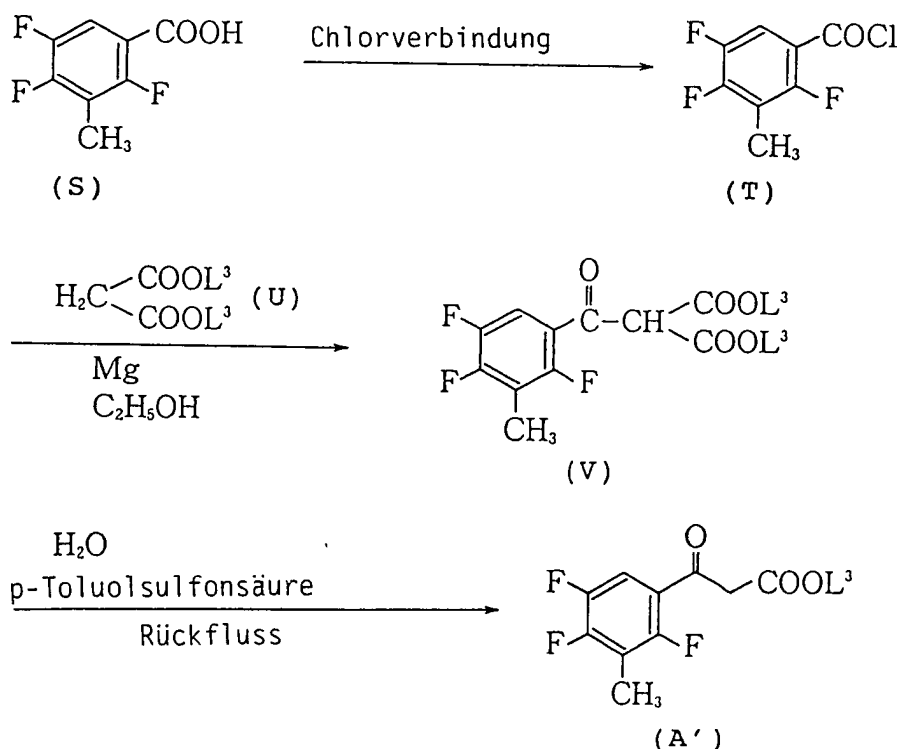
[0039] Die Hydrolyse- und die Decarboxylierungsreaktion der Verbindung (P) zur Verbindung (Q) werden in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und Essigsäure durchgeführt, wobei gewöhnlich eine solche Säure der Verbindung (P) zugegeben und diese 1 bis 4 Tage lang rückflusserhitzt wird.

[0040] Die Reaktion von der Verbindung (Q) zur Verbindung (S) wird in Gegenwart einer basischen Verbindung durchgeführt, und im Allgemeinen indem das Reaktionssystem auf Raumtemperatur bis 180°C 1 bis 48

Stunden lang, und vorzugsweise auf eine Temperatur im Bereich von 100 bis 140°C 1 bis 24 Stunden lang, erhitzt wird. Die in dieser Reaktion verwendeten basischen Verbindungen können dieselben sein, wie sie für die Reaktion der Verbindung (N) und des Malonats (O) beschrieben wurde, wobei die Verwendung von Triethylamin am meisten bevorzugt ist. Beispiele für verwendete Lösungsmittel umfassen N-Methylpyrrolidon, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid, wobei N-Methylpyrrolidon am meisten bevorzugt ist.

[0041] Die Verbindung (S) wird in die Ausgangsverbindung (A') durch ein bekanntes Verfahren wie z. B. das nachfolgend beschriebene Verfahren 4 übergeführt. Im Verfahren 4 wird die Verbindung (S) mit einer Chlorverbindung wie Oxalylchlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorylchlorid, Thionylchlorid oder Sulfurylchlorid umgesetzt, um Säurechlorid (T) zu erzeugen, und das Säurechlorid (T) wird mit einem Malonat (U) in Gegenwart von Magnesium und Ethanol umgesetzt, um die Verbindung (V) zu erzeugen, und die Verbindung (V) wird in die Ausgangsverbindung (A') übergeführt, indem sie mit Zugabe von Paratoluolsulfonsäure und Wasser rückflusserhitzt wird, wie dies auf dem Gebiet der Erfindung allgemein bekannt ist.

Verfahren 4



[worin L³ wie zuvor definiert ist.]

[0042] Der Vorgang des Verfahrens 3 ist zum Erzeugen der Ausgangsverbindung (A') am meisten bevorzugt, da das Zwischenprodukt (S) synthetisch in einer relativ kleinen Anzahl von Schritten mit einer relativ hohen Ausbeute erzeugt werden kann. Zusätzlich dazu sind die im Verfahren 3 verwendeten Reagenzien relativ leicht zu handhaben, und die Reaktionsapparate und die Behandlung sind ebenfalls relativ simpel. Die Ausgangsverbindung (A) kann in einem anderen Verfahren als dem Verfahren 3 hergestellt werden, so z. B. in einem Verfahren, das in den nachfolgenden Dokumenten beschrieben ist, oder einer Modifikation davon.

1. J. Heterocyclic Chem. 22, 1033 (1985)
2. Liebigs Ann. Chem. 29 (1987)
3. J. Med. Chem. 31, 991 (1988)
4. J. Org. Chem. 34, 930 (1970)
5. offengelegte japanische Patenansmeldung Nr. 62-246541
6. offengelegte japanische Patenansmeldung Nr. 62-26272
7. offengelegte japanische Patenansmeldung Nr. 63-145268
8. J. Med. Chem. 29, 2363 (1986)
9. J. Fluorin Chem. 28, 361 (1985)
10. offengelegte japanische Patenansmeldung Nr. 63-198664
11. offengelegte japanische Patenansmeldung Nr. 63-264461
12. offengelegte japanische Patenansmeldung Nr. 63-104974

13. Europäische Patentanmeldung Nr. 230948

14. offengelegte japanische Paten-anmeldung Nr. 2-282384

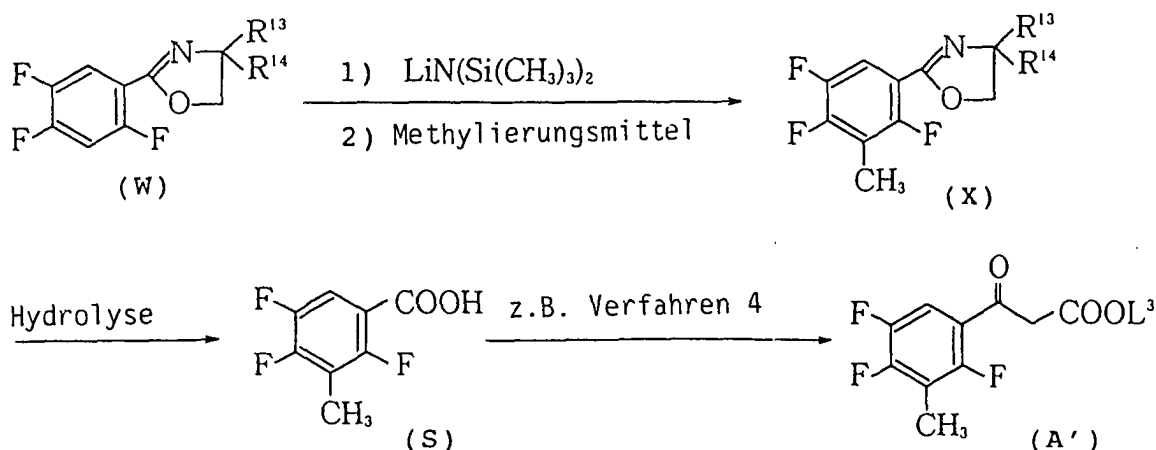
15. Veröffentlichte japanische Übersetzung der internationalen PCT-Veröffentlichung für die Patentanmeldung Nr. 3-502452

16. J. Het. Chem. 27, 1609 (1990)

17. offengelegte japanische Paten-anmeldung Nr. 7-215913

[0043] So ist z. B. das im Dokument 17) beschriebene Herstellungsverfahren ein Verfahren, in welchem die Ausgangsverbindung (A) durch das nachfolgend beschriebene Verfahren 5 erhalten wird.

Verfahren 5



[worin R^{13} und R^{14} Niederalkylgruppen darstellen und L^3 wie zuvor definiert ist.]

[0044] In diesem Verfahren wird die Verbindung (W) zuerst mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid deprotoniert und danach mit einem Methylierungsmittel wie Methyljodid oder Methylbromid umgesetzt, um die Verbindung (X) zu erzeugen, und die Verbindung (X) wird durch Erhitzen unter Rückfluss mit einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Bromwasserstoffsäure hydrolysiert, um die Verbindung (S) zu erzeugen. Die Verbindung (S) wird daraufhin wie im zuvor beschriebenen Verfahren, so z. B. durch das zuvor beschriebene Verfahren 4, in die Ausgangsverbindung (A') übergeführt.

[0045] In diesem Fall wird Lithiumbis(trimethylsilyl)amid, das in der Reaktion von der Verbindung (W) zur Verbindung (X) als Deprotonierungsmittel verwendet wird, im Allgemeinen aus Hexamethyldisilazan und n-Butyllithium ohne Reinigung hergestellt. Die Deprotonierungs- und die Methylierungsreaktion werden unter Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels bei einer relativ geringen Temperatur von -10°C bis Raumtemperatur durchgeführt.

[0046] Der Vorgang des Verfahrens 5 ist von den bekannten Verfahren noch relativ bevorzugt, da die Synthese in einer relativ geringen Anzahl von Schritten bei einer relativ hohen Ausbeute durchgeführt werden kann. Der Vorgang des Verfahrens 5 ist aber hinsichtlich der industriellen Massenproduktion noch nicht vollständig zufrieden stellend, da n-Butyllithium, das zur Herstellung von Lithiumbis(trimethylsilyl)amid verwendet wird, das Deprotonierungsmittel, nur sehr unpraktisch zu handhaben ist, da es sich bei Kontakt mit Sauerstoff oder Feuchtigkeit spontan entzündet und weil die Deprotonierungs- und die Methylierungsreaktion bei einer geringen Temperatur durchgeführt werden müssen. Andere bekannte Verfahren weisen ebenfalls Nachteile auf, so z. B. zu viele Erzeugungsschritte, komplizierte Reaktionen, unzureichende Ausbeute oder dergleichen. Der Vorgang des Verfahrens 3 ist hinsichtlich einer industriellen Massenproduktion bevorzugt.

[0047] Die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden gemäß Standardverfahren isoliert und gereinigt. Die erhaltenen Verbindungen können in der Form von Salzen, freien Carbonsäuren oder freien Aminen abhängig von den Isolierungs- und Trennungsbedingungen vorliegen. Die Formen der Verbindungen sind gegenseitig umwandelbar, und die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in der erwünschten Form hergestellt werden.

[0048] Die Verbindungen (1) der vorliegenden Erfindung oder die Salze davon zeigen exzellente antibakterielle Wirkungen, Darmabsorption sowie metabolische Stabilität und weisen reduzierte Phototoxizität, Zytotoxizität und andere Nebenwirkungen auf, weshalb sie vorteilhaft als wirksame Komponenten in antibakteriellen

Mitteln verwendet werden können.

[0049] Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (1) oder Salze davon können in eine antibakterielle Zusammensetzung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger formuliert werden, der für eine parenterale Verabreichung wie Injektion, transrektale Verabreichung oder in der Form von Augentropfen sowie für eine orale Verabreichung in fester oder flüssiger Form geeignet ist.

[0050] Liegt die antibakterielle Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung in der Form einer Injektion vor, so kann dies eine Lösung, Suspension oder Emulsion in einem pharmazeutisch annehmbaren sterilisierten Wasser oder einem nicht-wässrigen Medium sein. Beispiele für geeignete nicht-wässrige Träger, Verdünnungsmittel, Medien und Trägersubstanzen umfassen Propylenglykol, Polyethylenglykol, Pflanzenöle wie Olivenöl und organische Ester, die für eine Injektion geeignet sind, so z. B. Ethyloleat. Eine solche Zusammensetzung kann auch Additive wie Konservierungsmittel, ein Benetzungsmittel, einen Emulgator und ein Dispergiermittel umfassen. Die Zusammensetzung kann sterilisiert sein, so z. B. durch Filtration durch einen Bakterien entfernenden Filter, oder indem ein Sterilisator in der Form eines Sterilisators oder einer sterilen festen Zusammensetzung, die in einem sterilisierbaren Medium für die Injektion lösbar ist, unmittelbar vor seiner Verwendung aufgenommen wird.

[0051] Ein Präparat zur Augentropfenverabreichung kann vorzugsweise einen Lösungsvermittler, einen Konservierungsstoff, ein Isotonisierungsmittel, ein Verdickungsmittel und dergleichen zusätzlich zu den Verbindungen der vorliegenden Erfindung enthalten.

[0052] Feste Präparate für eine orale Verabreichung umfassen Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulver und Körner. Bei der Herstellung solcher festen Präparate werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung gewöhnlich mit zumindest einem inerten Verdünnungsmittel wie Saccharose, Lactose oder Stärke gemischt. Das Präparat kann auch andere Substanzen als die inerten Verdünnungsmittel enthalten, so z. B. Schmiermittel (z. B. Magnesiumstearat etc.). Im Fall von Kapseln, Tabletten oder Pillen kann das Präparat auch einen Puffer enthalten. Die Tabletten und Pillen können eine darmlösliche Beschichtung aufweisen.

[0053] Flüssige Präparate für eine orale Verabreichung umfassen pharmazeutisch annehmbare Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere, die ein inertes Verdünnungsmittel enthalten, das normalerweise auf dem Gebiet der Erfindung verwendet wird, so z. B. Wasser. Zusätzlich zu einem solchen inerten Verdünnungsmittel kann die Zusammensetzung auch Additive wie ein Benetzungsmittel, einen Emulgator, ein Suspendierungsmittel als auch ein Süßmittel, ein Gewürzmittel und ein Geschmacksmittel enthalten. Präparate für enterale Verabreichungen können zusätzlich zur Verbindung der vorliegenden Erfindung noch vorzugsweise einen Exzipienten wie Kakaobutter oder Suppositoriumswachs enthalten.

[0054] Die Dosis der Verbindung (1) der vorliegenden Erfindung variiert abhängig von der Natur der verabreichten Verbindung, dem Verabreichungsweg, dem erwünschten Behandlungszeitraum sowie anderen Faktoren. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden aber gewöhnlich mit etwa 0,1 bis 1.000 mg/kg/Tag und insbesondere mit etwa 0,5 bis 100 mg/kg/Tag verabreicht. Bei Bedarf kann eine solche Dosis in 2 bis 4 Portionen verabreicht werden.

[0055] Die Verbindungen (1) der vorliegenden Erfindung und Salze davon zeigen extrem starke antibakterielle Wirkungen, die mit einer verringerten Phototoxizität und Zytotoxizität gepaart sind, und sind somit als Pharmazeutika für den Menschen und andere Tiere sowie als Pharmazeutika für Fische, Pestizide, Nahrungskonservierungsmittel und dergleichen verwendbar. Von den Verbindungen der vorliegenden Erfindung wird auch erwartet, dass sie antivirale Eigenschaften und insbesondere eine Wirkung gegen HIV (menschliches Immunschwäche-Virus) zeigen und auch in der Vorbeugung gegen sowie Behandlung von AIDS eine Wirkung haben.

[0056] Als Nächstes wird die vorliegende Erfindung in weiteren Details mit Bezug auf die Beispiele, Vergleichsbeispiele und Referenzbeispiele beschrieben, wobei der Schutzbereich der vorliegenden Erfindung in keinsten Hinsicht beschränkt wird.

Referenzbeispiel 1

(1) Herstellung von Diethyl-2-(2,5,6-trifluor-3,4-bis(ethoxycarbonyl)phenyl)malonat

[0057] In 60 ml Tetrahydrofuran wurden 8 g Natriumhydrid, von welchem der Ölgehalt durch Petroleumether entfernt worden ist, suspendiert, und 30 ml einer Tetrahydrofuran-Lösung aus 32 g Diethylmalonat wurden zu

dieser Suspension in einem Eisbad zugetropft, daraufhin wurde das Gemisch 20 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. 50 ml Tetrahydrofuran-Lösung aus 26,6 g Diethyl-3,4,5,6-tetrafluorophthalat wurden der Reaktionslösung in einem Eisbad zugetropft, und das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde abkühlen gelassen, und danach wurden 8 ml Essigsäure der Lösung zugegeben, und die Lösung wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Lösung wurden Chloroform und Wasser zugesetzt, um die organische Phase zu extrahieren. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert, um 50 g der Titelverbindung in Rohform zu erhalten.

(2) Herstellung von 2-(2,5,6-Trifluor-3,4-dicarboxyphenyl)essigsäure

[0058] Zu 50 g Diethyl-2-(2,5,6-trifluor-3,4-bis(ethoxycarbonyl)phenyl)malonat wurden 60 ml konzentrierter Salzsäure und 60 ml Essigsäure zugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht rückflusserhitzt. Das Ethylacetat in der Reaktionslösung wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, und die Lösung wurde 2 Tage lang rückflusserhitzt. Die Säure in der Reaktionslösung wurde abdestilliert, und Hexan wurde dem Rückstand zugesetzt. Der Feststoffgehalt wurde abfiltriert und getrocknet, um 27 g der Titelverbindung in Rohform zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: farbloses Pulver

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

3,78 (s, 2H)

(3) Herstellung von 3-Methyl-2,4,5-trifluorbenzoesäure

[0059] Zu 27 g 2-(2,5,6-Trifluor-3,4-dicarboxyphenyl)essigsäure wurden 28 ml N-Methylpyrrolidon und 10 ml Triethylamin zugegeben, und das Gemisch wurde 2 Tage lang bei 140°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 6 N Salzsäure mit gleichzeitiger Kühlung gegossen und durch die Zugabe von Diethylether und einer wässrigen Lösung aus Natriumhydroxid getrennt. Die wässrige Phase wurde angesäuert und mit Diethylether extrahiert.

[0060] Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Hexan wurde dem Rückstand zugegeben, und der Feststoffgehalt wurde abfiltriert, um 12 g der Titelverbindung in Pulverform zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: farblose Nadelkristalle

Schmelzpunkt: 97–100°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ;

2,29 (d, J = 3 Hz, 3H), 7,70 (dd, J = 11 Hz, 16 Hz, 1H)

Referenzbeispiel 2

Herstellung von Ethyl-2,4,5-trifluor-3-methylbenzoylacetat

[0061] 2,4 g Magnesium, 10 ml Ethanol und 0,4 ml Kohlenstofftetrachlorid wurden in einem Dreihalskolben bei Raumtemperatur zur Aktivierung gerührt, und 15 ml Diethylmalonat und 40 ml Tetrahydrofuran wurden langsam zugetropft. Das Gemisch wurde 4 Stunden lang bei 80°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde abkühlen gelassen und danach auf –40°C abgekühlt. Zu 50 ml Lösung von 15,5 g 2,4,5-Trifluor-3-methylbenzoesäure in Methylenchlorid, die im Referenzbeispiel 1(3) erhalten wurde, wurden 8 ml Oxalyldichlorid und 5 Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben, und das Gemisch wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und Tetrahydrofuran wurde zur azeotropen Destillation zugesetzt. Der Rückstand wurde in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst, und diese Lösung wurde langsam der obig beschriebenen Reaktionslösung bei –40°C zugetropft. Nach der tropfenweisen Zugabe wurde die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 3 Tage lang gerührt, und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. 50 ml 12 N Salzsäure wurden der Lösung bis zu einem pH von etwa 2 zugegeben, und die Lösung wurde mit Chloroform extrahiert und das Lösungsmittel abdestilliert. Dem Rückstand wurden 30 ml Wasser und 0,6 g p-Toluolsulfonsäure zugegeben, und das Gemisch wurde unter Rückflusserhitzen 6 Stunden lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde abkühlen gelassen, mit Chloroform extrahiert und nacheinander mit Wasser sowie 5% wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt, um die Titelverbindung als 5,5 g Pulver und 10,2 g braunes Öl zu erhalten.

Referenzbeispiel 3

Herstellung von Ethyl-1-(3-tert-butoxycarbonylamino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat

[0062] Zu 8,2 g Ethyl-2,4,5-trifluor-3-methylbenzoylacetat, das im Referenzbeispiel 2 erhalten wurde, wurden 18,9 g Essigsäureanhydrid und 7,0 g Triethylformiat zugegeben, und das Gemisch wurde unter Rückfluss 3 Stunden lang erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und der Rückstand wurde azeotrop durch die Zugabe von Toluol destilliert. Der Hälfte des Rückstands wurden 10 ml Chloroform zugesetzt, und 3,7 g N-(tert-Butoxycarbonyl)-4,6-difluor-m-phenylendiamin, gelöst in 10 ml Chloroform, wurden bei 0°C zugetropft. Das Gemisch wurde 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und der Feststoffgehalt wurde vom Rückstand abfiltriert und mit Ethanol gewaschen, um 3,8 g Ethyl-2-(2,4,5-trifluor-3-methylbenzoyl)-3-(3-tert-butoxycarbonylamino-4,6-difluorphenylamino)acrylat zu erhalten.

[0063] Zur Lösung des resultierenden Ethyl-2-(2,4,5-trifluor-3-methylbenzoyl)-3-(3-tert-butoxycarbonylamino-4,6-difluorphenylamino)acrylats in 10 ml N,N-Dimethylformamid wurden 1,2 g Kaliumcarbonat zugegeben, und das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei 100°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch das Zugabe von Wasser und Ethylacetat extrahiert, und die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Feststoffgehalt wurde vom Rückstand unter Verwendung von Ethanol gesammelt und mit Diethylether gewaschen, um 2,9 g der Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 183–185°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ;

1,40 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,82 (d, J = 3 Hz, 3H), 4,39 (q, J = 7 Hz, 2H), 6,81 (brs, 1H), 7,10 (t, J = 10 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 10 Hz, 1H), 8,29–8,40 (m, 2H)

Referenzbeispiel 4

Herstellung von 1-(3-Amino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure

[0064] Zu 2,8 g Ethyl-1-(3-tert-butoxycarbonylamino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat, das im Referenzbeispiel 3 erhalten wurde, wurden 10 ml 12 N Salzsäure zugegeben, und das Gemisch wurde 4 Stunden lang rückflusserhitzt. Die Reaktionslösung wurde abkühlen gelassen, und der feste Niederschlag wurde abfiltriert und nacheinander mit Ethanol und Diethylether gewaschen, um 1,9 g der Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 266–267°C

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,86 (d, J = 3 Hz, 3H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 11 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 9 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H)

Beispiel 1

7-(3-Aminoazetidin-1-yl)-1-(3-amino-4,6-difluorphenyl)-6-fluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure

[0065] Eine Lösung aus 70 mg 3-Aminoazetidindichlorid, 200 mg 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen und 300 mg Pyridin wurde bei 100°C gerührt, und dieser Lösung wurde 1-(3-Amino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, die im Referenzbeispiel 4 erhalten wurde, zugesetzt. Das Gemisch wurde unter Rühren 60 Minuten lang bei 110°C erhitzt. Das Zugabe von Diethylether zur Reaktionslösung gefolgt von Dekantieren wurde drei Mal wiederholt, danach wurden 5 ml Ethanol während des Erhitzens auf 70°C zugegeben. Die Lösung wurde stehen gelassen, und der feste Niederschlag wurde abfiltriert, um 50 mg der Titelverbindung zu ergeben.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 213–218°C

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,61 (s, 3H), 3,66–3,81 (m, 2H), 3,82–3,95 (m, 1H), 4,36–4,52 (m, 2H), 5,47 (brs, 2H), 7,04 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 10 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 14 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H)

Beispiel 2

1-(3-Amino-4,6-difluorphenyl)-6-fluor-8-methyl-7-(3-methylaminoazetidin-1-yl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure

[0066] Das Verfahren des Beispiels 1 wurde wiederholt, nur dass das 3-Aminoazetidinindichlorid durch 110 mg 3-N-Methylaminoazetidinindichlorid ersetzt wurde, um die Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 189–194°C

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,64 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,78–3,90 (m, 1H), 3,90–4,01 (m, 1H), 4,33–4,50 (m, 2H), 5,50 (brs, 2H), 7,02 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 11 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 14 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H)

Beispiel 3

7-(3-Amino-3-methylazetidin-1-yl)-1-(3-amino-4,6-difluorphenyl)-6-fluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure

[0067] Das Verfahren des Beispiels 1 wurde wiederholt, nur dass das 3-Aminoazetidinindichlorid durch 110 mg 3-Amino-3-methylazetidinindichlorid ersetzt wurde, um die Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 209–222°C

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,37 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 3,83–3,95 (m, 1H), 3,95–4,13 (m, 3H), 5,46 (brs, 2H), 7,04 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 11 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 14 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H)

Referenzbeispiel 5

Herstellung von Ethyl-1-(4-fluor-2-methylphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat

[0068] Das Verfahren des Referenzbeispiels 3 wurde wiederholt, nur dass N-tert-Butoxycarbonyl-4,6-difluor-m-phenylendiamin durch 1,4 g 4-Fluor-2-methylanilin ersetzt wurde, um die Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 187–189°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ;

1,40 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,64 (d, J = 3 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 4,39 (q, J = 7 Hz, 2H), 7,06–7,17 (m, 2H), 7,34 (t, J = 5 Hz, 1H), 8,22–8,35 (m, 2H)

Referenzbeispiel 6

Herstellung von Ethyl-1-(4-fluor-2-methyl-5-nitrophenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat

[0069] Der Lösung von 1,7 g Ethyl-1-(4-fluor-2-methylphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat, das im Referenzbeispiel 5 erhalten wurde, in 5 ml Schwefelsäure wurden schrittweise 480 mg Kaliumnitrat auf Eis zugegeben. Nach der Zugabe wurde das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, und die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser geleert und gerührt. Chloroform und Wasser wurden zur Trennung zugesetzt, und die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der feste Niederschlag wurde abfiltriert und mit Ethanol gewaschen, um 1,6 g der Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 211–214°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ;

1,40 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,69 (d, J = 3 Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,40 (q, J = 7 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 11 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,23–8,35 (m, 2H)

Referenzbeispiel 7

Herstellung von Ethyl-1-(4-fluor-3-formylamino-6-methylphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat

[0070] 16 ml Ameisensäure wurden zu 1,6 g Ethyl-1-(4-fluor-2-methyl-5-nitrophenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat, das im Referenzbeispiel 6 erhalten wurde, zugegeben und gelöst. 2,1 g Eisenpulver wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde 90 Minuten lang bei 70°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde abkühlen gelassen, und der Katalysator mittels Celite abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde vom Filtrat abdestilliert. Der feste Niederschlag wurde abfiltriert und mit Ethanol gewaschen, um 1,6 g der Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellbraunes Pulver

Schmelzpunkt: 246–249°C

Referenzbeispiel 8

Herstellung von 1-(3-Amino-4-fluor-6-methylphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure

[0071] Das Verfahren des Referenzbeispiels 4 wurde wiederholt, nur dass Ethyl-1-(3-tert-butoxycarbonylamino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat durch 1,6 g Ethyl-1-(4-fluor-3-formylamino-6-methylphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat, das im Referenzbeispiel 7 erhalten wurde, ersetzt wurde, um die Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 248–250°C

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,76 (d, J = 3 Hz, 3H), 1,83 (s, 3H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 12 Hz, 1H), 8,27 (t, J = 9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H)

Beispiel 4

7-(3-Aminoazetidin-1-yl)-1-(3-amino-4-fluor-6-methylphenyl)-6-fluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure

[0072] Das Verfahren des Beispiels 1 wurde wiederholt, nur dass 1-(3-Amino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure durch 110 mg 1-(3-Amino-4-fluor-6-methylphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, die im Referenzbeispiel 8 erhalten wurde, ersetzt wurde, um die Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 162–169°C

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,55 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 3,67–3,78 (m, 2H), 3,83–3,94 (m, 1H), 4,35–4,50 (m, 2H), 5,41 (brs, 2H), 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 14 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H)

Beispiel 5

7-(3-Amino-3-methylazetidin-1-yl)-1-(3-amino-4-fluor-6-methylphenyl)-6-fluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure

[0073] Das Verfahren des Beispiels 1 wurde wiederholt, nur dass 1-(3-Amino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure durch 180 mg 1-(3-Amino-4-fluor-6-methylphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, die im Referenzbeispiel 8 erhalten wurde, ersetzt wurde und 3-Aminoazetidindichlorid durch 110 mg 3-Amino-3-methylazetidindichlorid ersetzt wurde, um die Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 242–247°C

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,36 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 3,77–3,85 (m, 1H), 3,95–4,09 (m, 3H), 5,44 (brs, 2H), 6,93 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 14 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H)

Beispiel 6

1-(3-Amino-4-fluor-6-methylphenyl)-6-fluor-8-methyl-7-(3-methylaminoazetidin-1-yl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure

[0074] Das Verfahren des Beispiels 1 wurde wiederholt, nur dass 1-(3-Amino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure durch 180 mg 1-(3-Amino-4-fluor-6-methylphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, die im Referenzbeispiel 8 erhalten wurde, ersetzt wurde und 3-Aminoazetidinchlorid durch 110 mg 3-N-Methylaminoazetidinchlorid ersetzt wurde, um die Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 235–237°C

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,56 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,77–3,90 (m, 1H), 3,90–4,02 (m, 1H), 4,31–4,59 (m, 2H), 5,44 (brs, 2H), 6,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 11 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 14 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H)

Referenzbeispiel 9

Herstellung von Ethyl-1-(2-chlor-4-fluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat

[0075] Das Verfahren des Referenzbeispiels 3 wurde wiederholt, nur dass N-tert-Butoxycarbonyl-4,6-difluor-m-phenylendiamin durch 1,6 g 2-Chlor-4-fluoranilin ersetzt wurde, um die Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 188–191°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ;

1,40 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,77 (d, J = 3 Hz, 3), 4,39 (q, J = 7 Hz, 2H), 7,34–7,47 (m, 3H), 8,23 (t, J = 10 Hz, 1H), 8,31 (m, 1H)

Referenzbeispiel 10

Herstellung von Ethyl-1-(2-chlor-4-fluor-5-nitrophenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat

[0076] Das Verfahren des Referenzbeispiels 6 wurde wiederholt, nur dass Ethyl-1-(4-fluor-2-methylphenyl)-8,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat durch 1,8 g Ethyl-1-(2-chlor-4-fluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat, das im Referenzbeispiel 9 erhalten wurde, ersetzt wurde, um die Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 253–256°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ;

1,40 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,83 (d, J = 2 Hz, 3H), 4,39 (q, J = 7 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H)

Referenzbeispiel 11

Herstellung von Ethyl-1-(6-chlor-4-fluor-3-formylaminophenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat

[0077] Das Verfahren des Referenzbeispiels 7 wurde wiederholt, nur dass Ethyl-1-(4-fluor-2-methyl-5-nitrophenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat durch 1,6 g Ethyl-1-(2-chlor-4-fluor-5-nitrophenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat, das im Referenzbeispiel 10 erhalten wurde, ersetzt wurde, um die Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellbraunes Pulver

Schmelzpunkt: 261–263°C

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,78 (s, 3H), 4,23 (q, J = 7 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,34–8,47 (m, 2H), 8,50 (s, 1H)

Referenzbeispiel 12

Herstellung von 1-(3-Amino-6-chlor-4-fluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure

[0078] Das Verfahren des Referenzbeispiels 4 wurde wiederholt, nur dass Ethyl-1-(3-tert-butoxycarbonylamino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat durch 1,7 g Ethyl-1-(6-chlor-4-fluor-3-formylaminophenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat, das im Referenzbeispiel 11 erhalten wurde, ersetzt wurde, um die Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: > 258°C (Zersetzung)

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,18 (d, J = 3 Hz, 3H), 5,60–5,91 (br, 2H), 7,10 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 9 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H)

Beispiel 7

7-(3-Aminoazetidin-1-yl)-1-(3-amino-6-chlor-4-fluorphenyl)-6-fluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure

[0079] Das Verfahren des Beispiels 1 wurde wiederholt, nur dass 1-(3-Amino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure durch 110 mg 1-(3-Amino-6-chlor-4-fluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, die im Referenzbeispiel 12 erhalten wurde, ersetzt wurde, um die Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: > 175°C (Zersetzung)

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,65 (s, 3H), 3,69–3,81 (m, 2H), 3,84–3,96 (m, 1H), 4,39–4,50 (m, 2H), 5,65 (brs, 2H), 7,05 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 14 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H)

Beispiel 8

1-(3-Amino-4,6-difluorphenyl)-6-fluor-7-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure

[0080] 70 mg 3-Hydroxyazetidinmonochlorid, 200 mg 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen und 200 mg Pyridin wurden bei 80°C gerührt, und diesem Gemisch wurden 150 mg 1-(3-Amino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure zugegeben. Das Gemisch wurde bei 90°C 10 Minuten lang gerührt. Der Reaktionslösung wurde Diethylether zugesetzt, und die Lösung wurde dekantiert. 1 ml Ethanol wurde dem Rückstand zugesetzt, und der feste Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, um 70 mg der Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 206–208°C

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,63 (s, 3H), 3,88–3,95 (m, 1H), 3,95–4,02 (m, 1H), 4,44–4,56 (m, 3H), 5,48 (brs, 2H), 5,70 (brs, 1H), 7,02 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 11 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 13 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H)

Beispiel 9

1-(3-Amino-4-fluor-6-methylphenyl)-6-fluor-7-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure

[0081] 70 mg 3-Hydroxyazetidinmonochlorid, 200 mg 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen und 200 mg Pyridin wurden bei 80°C gerührt, und diesem Gemisch wurden 150 mg 1-(3-Amino-4-fluor-6-methylphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure zugegeben. Das Gemisch wurde bei 90°C 20 Minuten lang gerührt. Der Reaktionslösung wurde Diethylether zugesetzt, und die Lösung wurde dekantiert. 1 ml Ethanol wurde dem Rückstand zugesetzt, und der feste Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, um 70 mg der Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 147–151°C

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,55 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 3,85–3,95 (m, 1H), 3,95–4,03 (m, 1H), 4,40–4,53 (m, 3H), 5,43 (brs, 2H), 5,68 (brs, 1H), 6,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,81 (J = 14 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H)

Referenzbeispiel 13

Herstellung von 2,4,5-Trifluor-3,6-dimethylbenzoesäure

[0082] 70 ml 1,69 M n-Hexanlösung von n-Butyllithium wurde der Lösung von 18 ml Diisopropylamin in 75 ml Tetrahydrofuran bei –65°C unter einem Stickstoffstrom zugetropft, und das Gemisch wurde bei derselben Temperatur 15 Minuten lang gerührt. Der Lösung wurden 9,5 g 2,4,5-Trifluor-3-methylbenzoesäure in 75 ml Tetrahydrofuran bei –60°C zugesetzt, und das Gemisch wurde bei derselben Temperatur 15 Minuten lang gerührt. Der Lösung wurden 9,5 ml Methyljodid bei –70°C zugetropft, und das Gemisch wurde bei derselben Temperatur 30 Minuten lang und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wurden Diethylether und Wasser zur Trennung zugesetzt, und die wässrige Phase wurde gesammelt. Die wässrige Phase wurde durch die Zugabe von konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Diethylether extrahiert.

[0083] Die organische Phase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, um 6,6 g der Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 118–119°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ;

2,23 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)

Referenzbeispiel 14

Herstellung von Ethyl-2,4,5-trifluor-3,6-dimethylbenzoylacetat

[0084] Zu 400 mg Magnesium wurden 1,5 ml Ethanol und 0,05 ml Kohlenstofftetrachlorid zugegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt. Der auf diese Weise aktivierten Lösung wurden 2,7 ml Ethylmalonat in 5 ml Tetrahydrofuran zugesetzt, und das Gemisch wurde 4 Stunden lang bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlenlassen wurde die Lösung auf –40°C abgekühlt. Der Lösung von 3,3 g 2,4,5-Trifluor-3,6-dimethylbenzoesäure in 5 ml Methylenchlorid, die im Referenzbeispiel 13 erhalten wurde, wurden 1,5 ml Oxalylchlorid und 3 Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben, und das Gemisch wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel und das Reagens wurden unter reduziertem Druck abdestilliert. Toluol wurde für die azeotrope Destillation zugesetzt, und die Lösung des Rückstands in 5 ml Tetrahydrofuran wurde der zuvor beschriebenen Reaktionslösung bei –40°C zugetropft. Nach dem Zutropfen wurde die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Dem Rückstand wurden 3 ml 12 N Salzsäure zugegeben, um den pH-Wert auf etwa 2 einzustellen, und die Lösung wurde mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und 10 ml Wasser und 100 mg p-Toluolsulfonsäure wurden der Lösung zugesetzt. Die Lösung wurde 5 Stunden lang unter Erhitzen auf Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlenlassen wurde die Lösung mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde einer Silicagel-Säulenchromatographie unterzogen, und es wurden 3,2 g der Titelverbindung als hellbraunes Öl aus den mit Ethylacetat : Hexan (1 : 10) eluierten Fraktionen erhalten.

Referenzbeispiel 15

Herstellung von Ethyl-1-(3-tert-butoxycarbonylamino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-5,8-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat

[0085] Zu 3,2 g Ethyl-2,4,5-trifluor-3,6-dimethylbenzoylacetat, das im Referenzbeispiel 14 erhalten wurde, wurden 7,8 g wasserfreie Essigsäure und 2,8 g Triethylorthoformiat zugegeben, und das Gemisch wurde unter Rückfluss 4 Stunden lang erhitzt. Die Reaktionslösung wurde abkühlen gelassen, und die Reagenzien und dergleichen wurde bei reduziertem Druck abdestilliert. Toluol wurde für die azeotrope Destillation zugesetzt. 10 ml Chloroform wurden dem Rückstand zugegeben, und eine Lösung von 2,7 g N-t-Butoxycarbonyl-4,6-difluorphenylendiamin in 5 ml Chloroform wurde zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde Silicagel-Säulenchromatographie unterzogen, und 4,0 g Aminoacrylat-Verbindung als hellgelbes festes Produkt wurden aus den mit Ethylacetat : Hexan (1 : 20) eluierten Fraktionen erhalten.

[0086] Der Lösung der gesamten auf diese Weise erhaltenden Aminoacrylat-Verbindung in 20 ml N,N-Dimethylformamid wurden 1,0 g Kaliumcarbonat zugesetzt, und das Gemisch wurde 3,5 Stunden lang bei 70°C gerührt. Es wurden Ethylacetat und Wasser zugefügt, und die getrennte organische Phase wurde gesammelt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand Silicagel-Säulenchromatographie unterzogen, um 3,0 g der Titelverbindung aus den mit Ethylacetat : Hexan (1 : 2) eluierten Fraktionen zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 141–142°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ;

1,38 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,76 (d, J = 2 Hz, 3H), 2,86 (d, J = 3 Hz, 3H), 4,38 (q, J = 7 Hz, 2H), 6,80 (brs, 1H), 7,08 (t, J = 10 Hz, 1H), 8,17–8,30 (m, 2H)

Referenzbeispiel 16

Herstellung von 1-(3-Amino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-5,8-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure

[0087] Zu 1,8 g des im Referenzbeispiel 15 erhaltenen Ethyl-1-(3-tert-butoxycarbonylamino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-5,8-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylats wurden 10 ml 12 N Salzsäure zugegeben, und das Gemisch wurde 4 Stunden lang unter Erhitzen auf Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlenlassen wurde der feste Niederschlag abfiltriert, mit Wasser und danach mit Ethanol gewaschen und anschließend getrocknet, um 1,2 der Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: farbloses Pulver

Schmelzpunkt: > 281°C (Zersetzung)

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,80 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 7,06 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 11 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H)

Beispiel 10

7-(3-Aminoazetidin-1-yl)-1-(3-amino-4,6-difluorphenyl)-6-fluor-5,8-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure

[0088] Zu 100 mg der im Referenzbeispiel 16 erhaltenen 1-(3-Amino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-5,8-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure wurden 300 mg Pyridin, 70 mg 3-Aminoazetidinchlorid und 150 mg 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen zugegeben, und das Gemisch wurde erhitzt und bei 40°C 24 Stunden lang gerührt. Nach dem Abkühlenlassen wurden das Lösungsmittel und dergleichen unter reduziertem Druck abdestilliert. Dem Rückstand wurde 1 ml Ethanol zugesetzt, und die Lösung wurde 5 Tage lang stehen gelassen. Der Feststoffgehalt wurde abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und getrocknet, um 15 mg der Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: > 235°C (Zersetzung)

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,60 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,99–4,08 (m, 1H), 4,08–4,18 (m, 1H), 4,24–4,32 (m, 1H), 4,42–4,56 (m, 2H), 5,49 (brs, 2H), 7,02 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 11 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,46 (s, 1H)

Referenzbeispiel 17

Herstellung von 2,4,5-Trifluor-3-methyl-6-nitrobenzoesäure

[0089] In 100 ml konzentrierter Schwefelsäure wurden 31 g 2,4,5-Trifluor-3-methylbenzoesäure gelöst, und dieser Lösung wurden schrittweise 19,5 g Kaliumnitrat auf Eis zugegeben. Die Lösung wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt, und es wurden weitere 1,4 g Kaliumnitrat auf Eis zugegeben. Nachdem 6 Stunden lang gerührt worden war, wurde die Lösung auf Eiswasser gegossen, und der feste Niederschlag wurde abfiltriert. Der Niederschlag wurde in Diethylether gelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der feste Niederschlag wurde abfiltriert, um 21 g der Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 141–142°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ;

2,38 (s, 3H)

Referenzbeispiel 18

Herstellung von Ethyl-2,4,5-Trifluor-3-methyl-6-nitrobenzoylacetat

[0090] Zu 2,2 g Magnesium wurden 8 ml Ethanol und 0,4 ml Kohlenstofftetrachlorid zugegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt. Der auf diese Weise aktivierten Lösung wurde eine Lösung von 14 ml Ethylmalonat in 40 ml Tetrahydrofuran zugegeben, und das Gemisch wurde 4 Stunden lang bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlenlassen wurde die Lösung auf -40°C abgekühlt. Der Lösung von 20 g 2,4,5-Trifluor-3-methyl-6-nitrobenzoesäure in 40 ml Methylenchlorid, die im Referenzbeispiel 17 erhalten wurde, wurden 8,4 ml Oxalylchlorid und 3 Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben, und das Gemisch wurde 3,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel und das Reagens wurden unter reduziertem Druck abdestilliert. Toluol wurde für die azeotrope Destillation zugesetzt, und die Lösung des Rückstands in 15 ml Tetrahydrofuran wurde der zuvor beschriebenen Reaktionslösung bei -40°C zugetropft. Nach dem Zutropfen wurde die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Dem Rückstand wurden 20 ml 12 N Salzsäure zugegeben, um den pH-Wert auf etwa 2 einzustellen, und die Lösung wurde mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und 50 ml Wasser und 400 mg p-Toluolsulfonsäure wurden der Lösung zugefügt. Die Lösung wurde 5 Stunden lang unter Erhitzen auf Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlenlassen wurde die Lösung mit Chloroform extrahiert, und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde einer Silicagel-Säulenchromatographie unterzogen, und es wurden 8,0 g der Titelverbindung als rotes Öl aus den mit Ethylacetat : Hexan (1 : 10) eluierten Fraktionen erhalten.

Referenzbeispiel 19

Herstellung von Ethyl-1-(3-tert-butoxycarbonylamino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-5-nitro-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat

[0091] Zu 4 g Ethyl-2,4,5-trifluor-3-methyl-6-nitrobenzoylacetat, das im Referenzbeispiel 18 erhalten wurde, wurden 8,5 g wasserfreie Essigsäure und 3,2 g Triethylorthoformiat zugegeben, und das Gemisch wurde 2 Stunden lang rückflusserhitzt. Die Reaktionslösung wurde abkühlen gelassen, und die Reaktionspartner und dergleichen wurden bei reduziertem Druck abdestilliert. Toluol wurde für eine azeotrope Destillation zugesetzt. Dem Rückstand wurden 10 ml Chloroform zugefügt, und die Lösung von 3,7 g N-t-Butoxycarbonyl-4,6-difluorphenylendiamin in 20 ml Chloroform wurde zugetropft. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 3 Tage lang gerührt, und das Lösungsmittel wurde abdestilliert, um 4,8 g Aminoacrylat-Verbindung als hellgelbes Öl zu erhalten.

[0092] Der Lösung der gesamten auf diese Weise erhaltenen Aminoacrylat-Verbindung in 15 ml N,N-Dimethylformamid wurden 1,4 g Kaliumcarbonat zugegeben, und das Gemisch wurde 30 Minuten lang bei 70°C gerührt. Die Lösung wurde abkühlen gelassen, und Ethylacetat und Wasser wurden der Lösung zugesetzt. Die getrennte organische Phase wurde gesammelt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand einer Silicagel-Säulenchromatographie unterzogen, um 4,0 g der Titelverbindung aus den mit Ethylacetat : Hexan (1 : 2) eluierten Fraktionen zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 188–189°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ;

1,36 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,88 (d, J = 3 Hz, 3H), 4,38 (q, J = 7 Hz, 2H), 6,94 (brs, 1H), 7,15 (t, J = 10 Hz, 1H), 8,29–8,44 (m, 2H)

Referenzbeispiel 20

Herstellung von Ethyl-5-amino-1-(3-amino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat

[0093] Der Lösung von 1,0 g Ethyl-1-(3-tert-butoxycarbonylamino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-5-nitro-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat, das im Referenzbeispiel 19 erhalten wurde, in 5 ml Essigsäure wurden 900 mg Eisenpulver zugegeben, und das Gemisch wurde 4 Stunden und 40 Minuten lang bei 90°C erhitzt und gerührt. Der Katalysator in der Reaktionslösung wurde unter Verwendung von Celite abfiltriert, und das Lösungsmittel im Rückstand wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde einer Silicagel-Säulenchromatographie unterzogen, und Ethanol wurde dem aus den mit Ethylacetat : Hexan (1 : 1) eluierten Fraktionen gewonnenen Öl zugegeben. Der pulvrige Niederschlag wurde abfiltriert, um 200 mg der Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: hellgelbes Pulver

Schmelzpunkt: 134–135°C

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,24 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 2 Hz, 3H), 4,19 (q, J = 7 Hz, 2H), 5,45 (brs, 2H), 6,95 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 11 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H)

Referenzbeispiel 21

Herstellung von 5-Amino-1-(3-amino-4,6-difluorphenyl-2-yl)-6,7-difluor-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure

[0094] Zu 200 mg Ethyl-5-amino-1-(3-amino-4,6-difluorphenyl)-6,7-difluor-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat, das im Referenzbeispiel 20 erhalten wurde, wurden 5 ml 12 N Salzsäure zugegeben, und das Gemisch wurde 10 Stunden lang rückflusserhitzt. Die Reaktionslösung wurde abkühlen gelassen, und der feste Niederschlag wurde abfiltriert. Der Niederschlag wurde mit Ethanol und danach mit Diethylether gewaschen, um 140 mg der Titelverbindung zu erhalten.

Charakteristische Eigenschaften: gelbes Pulver

Schmelzpunkt: > 290°C

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ;

1,61 (d, J = 2 Hz, 3H), 7,02 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 11 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H)

Test 1

Antibakterielle Wirkung

[0095] Eine minimale wachstumshemmende Konzentration (MIC, µg/ml) wurde gemäß dem Standardverfahren der Japan Chemotherapy Society (Chemotherapy 29 (1), 76 (1981)) bewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt. Es ist anzumerken, dass für einen Vergleich auch Tosufloxacin auf seine minimale wachstumshemmende Konzentration untersucht wurde. Die Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1

	S.aureus 209 P	P.aeruginosa IFO3445
Verbindung des Beispiels 1	0,006	0,05
Verbindung des Beispiels 2	0,006	0,1
Verbindung des Beispiels 3	0,006	0,1
Verbindung des Beispiels 4	0,003	0,1
Verbindung des Beispiels 5	0,013	0,2
Verbindung des Beispiels 6	0,013	0,2
Verbindung des Beispiels 7	0,013	0,1
Verbindung des Beispiels 8	0,006	0,2
Verbindung des Beispiels 9	0,013	0,2
Verbindung des Beispiels 10	0,003	0,1
Tosufloxacin	0,05	0,39

Test 2

Phototoxizitätstest

[0096] Weiblichen ICR-Mäusen (5 bis 6 Wochen alt) wurde intravenös die Testverbindung (40 mg/kg/10 ml) verabreicht, und sie wurden mit UVA (320 bis 400 nm, 1,8 mW/cm²/s) 4 Stunden lang bestrahlt. Abnormalitäten

in den Ohren wurden 0 Stunden unmittelbar nach der Bestrahlung und nach 24 Stunden untersucht. Die Ohrabnormalität wurde nach den folgenden Kriterien bewertet: keine Abnormalität (0 Punkte), sehr leichtes Erythem (1 Punkt), gut definiertes Erythem (2 Punkte), schwaches bis starkes Erythem oder Ödembildung (3 Punkte). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Tosufloxacin, das ein herkömmlich bekanntes antibakterielles Mittel ist, wurde zum Vergleich in einer ähnlichen Weise getestet. Die Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

	0 Stunden (Punkte, Auftreten)	24 Stunden (Punkte, Auftreten)
Verbindung des Beispiels 1	0. 0/3	0. 0/3
Verbindung des Beispiels 2	0. 0/3	0. 0/3
Verbindung des Beispiels 3	0. 0/3	0. 0/3
Verbindung des Beispiels 4	0. 0/3	0. 0/3
Verbindung des Beispiels 5	0. 0/3	0. 0/3
Verbindung des Beispiels 6	0. 0/3	0. 0/3
Verbindung des Beispiels 7	0. 0/3	0. 0/3
Verbindung des Beispiels 8	0. 0/3	0. 0/3
Verbindung des Beispiels 9	0. 0/3	0. 0/3
Verbindung des Beispiels 10	0. 0/3	0. 0/3
Tosufloxacin	1,8. 4/5	0,8. 4/5

Test 3

Absorption und Ausscheidung

[0097] Eine Verbindung der vorliegenden Erfindung wurde auf ihre Rückgewinnungsraten aus Urin und Gallenflüssigkeit nach ihrer oralen Verabreichung untersucht, um die Absorption und Ausscheidung der Verbindungen zu bewerten.

(1) Rückgewinnungsrate aus Urin

[0098] Männlichen, 6 Wochen alten SD-Ratten, die über Nacht keine Nahrung erhalten hatten, wurden oral 0,5% Methylcellulose-Suspension der Testverbindungen (20 mg/10 ml/kg) verabreicht. Die Sammlung von Urin wurde bis 24 Stunden nach der Verabreichung fortgesetzt. Die Konzentration der Testverbindung im Urin wurde mit dem Papierblättchenverfahren gemessen, in welchem *Bacillus subtilis* ATCC6633 als Testbakterium verwendet wurde, um die Rückgewinnungsrate aus Urin zu bestimmen.

(2) Rückgewinnungsrate aus Gallenflüssigkeit

[0099] In den Ductus choledochus männlicher, 6 Wochen alter SD-Ratten, die über Nacht keine Nahrung erhalten hatten, wurde unter Narkose ein Polyethylenschlauch eingesetzt. Nach dem Aufwachen wurden den Ratten zwangsweise oral die Testverbindungen verabreicht, wie dies oben (1) der Fall war, und die Sammlung der Gallenflüssigkeit wurde bis 24 Stunden nach der Verabreichung fortgesetzt. Die Gallenflüssigkeit, die nicht weiter behandelt wurde, und die Gallenflüssigkeit, die alkalisch hydrolysiert (mit 0,1 N NaOH, 37°C, 1 Stunde) wurde, wurden auf ihre Konzentration der Testverbindung nach demselben Verfahren wie oben (1) untersucht, um die Rückgewinnungsrate aus Gallenflüssigkeit zu bestimmen.

[0100] Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

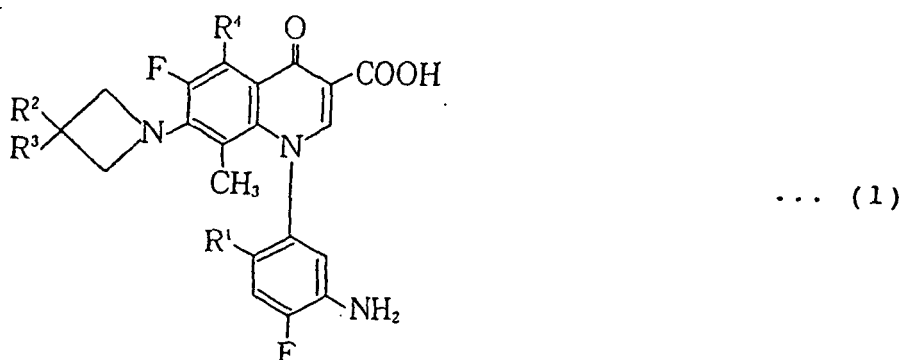
Tabelle 3

	Rückgewinnungsrate (24 Stunden, %)			
	Urin	Gallenflüssigkeit	Gallenflüssigkeit*	Rückgewinnungsrate insgesamt
Verbindung des Beispiels 3	3,9	10,4	26,7	30,6

*Rückgewinnungsrate aus der Gallenflüssigkeit nach der alkalischen Hydrolyse.

Patentansprüche

1. Verbindung, die ein Pyridoncarbonsäure-Derivat der folgenden Formel (1) oder ein Salz davon ist:



worin R¹ für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niederalkylgruppe steht; R² für ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkylgruppe steht; R³ für eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe oder Hydroxylgruppe steht; und R⁴ für ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe, eine Aminogruppe oder eine Nitrogruppe steht.

2. Verbindung nach Anspruch 1, in der R³ aus Aminogruppen, Niederalkylaminogruppen, Di-Niederalkylaminogruppen, Niederalkanoylaminogruppen, Aminosäure-substituierten Aminogruppen, Oligopeptid-substituierten Aminogruppen und Hydroxylgruppen ausgewählt ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, in der R¹, R² und R⁴ aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Hexyl und Heptyl ausgewählt sind, wenn sie für Niederalkyl stehen.

4. Verbindung nach Anspruch 1, in der R² Methyl oder Wasserstoff ist und R³ Amino, Methylamino oder Hydroxyl ist.

5. Verbindung nach Anspruch 4, in der R¹ Fluor, Chlor oder Methyl ist.

6. Verbindung nach Anspruch 5, in der R¹ Methyl ist, R² Wasserstoff ist und R³ Amino ist.

7. Antibakterielles Mittel, das eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 als seine antibakteriell wirksame Komponente enthält.

8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 bei der Herstellung eines Medikaments zur antibakteriellen Behandlung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen