



(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 223 150 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 D 401/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 264 967 5

(22) 05.07.84

(44) 05.06.85

(31) 8311250

(32) 06.07.83

(33) FR

8402145

13.02.84

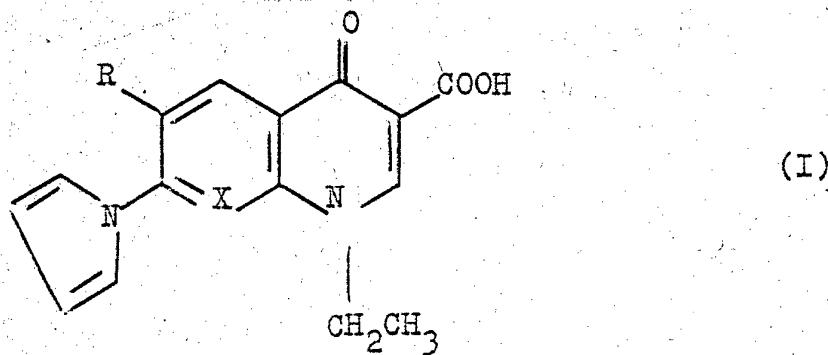
(71) siehe (73)

(72) Soler, José E., ES

(73) Provesan S. A., 1204 Geneve, CH

(54) Verfahren zur Herstellung von 7-(Pyrrol-1-yl)-Derivaten der substituierten 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylsäure

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft neue Derivate der 7-(Pyrrol-1-yl)-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylsäure und der 7-(Pyrrol-1-yl)-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-(1,8-naphthyridin)-3-carboxylsäure der allgemeinen Formel I,



in der X ein Kohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom darstellt und R ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom bedeutet, sowie deren physiologisch annehmbare Alkali- oder Erdalkalimetall-Salze.

Berlin, den 24.10.1984

AP C 07 D/ 264 967/5

64 093 11

Verfahren zur Herstellung von 7-(Pyrrol-1-yl)-Derivaten
der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylsäure

Anwendungsbereich der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von neuen Derivaten der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylsäure und der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-(1,8-naphthyridin)-3-carboxylsäure, die beide in Stellung 7 durch die Pyrrol-1-yl-Gruppe substituiert sind, mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antibakterieller Wirkung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben bekannt über Verfahren zur Herstellung von 7-(Pyrrol-1-yl)-Derivaten der substituierten 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylsäure und der substituierten 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-(1,8-naphthyridin)-3-carboxysäure.

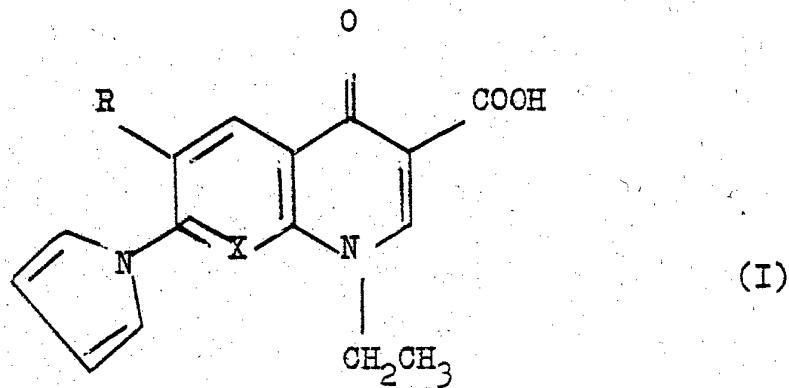
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit antibakterieller Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue Derivate der allgemeinen
Formel I:



hergestellt,

in der

X ein Kohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom darstellt

und

R ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom bedeutet.

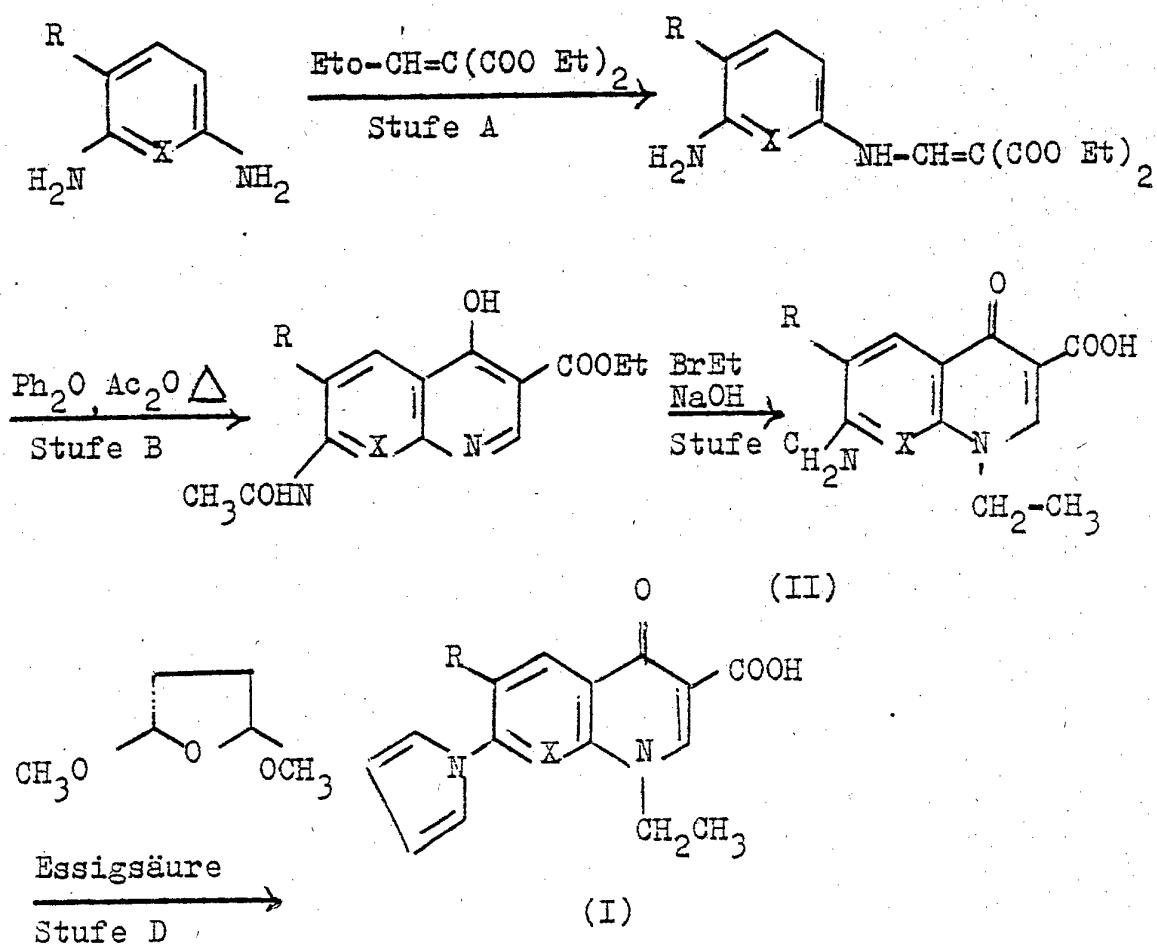
Die vorliegende Erfindung bezieht sich ebenfalls auf die physiologisch annehmbaren Alkali- oder Erdalkalimetall-Salze

der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die Derivate der allgemeinen Formel I und ihre Salze weisen interessante antimikrobielle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere antibakterielle und fungistatische.

Die neuen Verbindungen besitzen eine antibakterielle Wirksamkeit sowohl hinsichtlich Gram-positiver als auch Gram-negativer Bakterien.

Die neuen Derivate der allgemeinen Formel I können in Übereinstimmung mit der Erfindung nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:



wo X und R die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen.

In der Stufe A wird das entsprechende Diamin direkt mit dem Ethoxymethylenmalonsäure-diethylester kondensiert, um durch Eliminierung von Alkohol den Monoaminomethylenmalonsäure-ethyl-ester zu ergeben. Im Verlauf der Stufe B wird die Verbindung entweder in Abwesenheit eines Lösungsmittels oder unter Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels, das dem Wärmeaustausch dient, unter Erhitzen cyclisiert. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise in Frage: Benzol, Toluol, Xylol, Tetralin, Nitrobenzol, Dichlorbenzol, Diphenylether oder Diphenyl, sowie eine Mischung dieser Lösungsmittel.

Die Reaktionstemperatur liegt zwischen 150 °C und 250 °C, vorzugsweise zwischen 180 °C und 230 °C. Unter Verwendung gewisser Katalysatoren kann man die Cyclisierung bereits bei viel niedrigeren Temperaturen erreichen. Unter den geeigneten Katalysatoren kann man beispielsweise Polyphosphorsäureester, Polyphosphorsäure, Phosphorsäureanhydrid usw. nennen. Unter Verwendung dieser Katalysatoren arbeitet man bei Temperaturen im allgemeinen zwischen 60 °C und 170 °C, besser noch zwischen 75 °C und 150 °C. Anschließend stellt man im Verlauf der Stufe C die N-alkylierten Verbindungen her. Man kann die Alkylierung unter Verwendung eines klassischen Alkylierungsmittels durchführen, zu denen unter anderem die Alkylhalogenide, die Dialkylsulfate, die Alkylsulfonate usw. gehören.

Im allgemeinen erfolgt die Reaktion in Anwesenheit von Alkali und in einem gegenüber der Reaktion inerten Lösungsmittel. Die Lösungsmittel können insbesondere dargestellt werden durch Wasser, Methanol, Ethanol, Aceton, Dioxan, Benzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid sowie die Mischungen dieser Lösungsmittel.

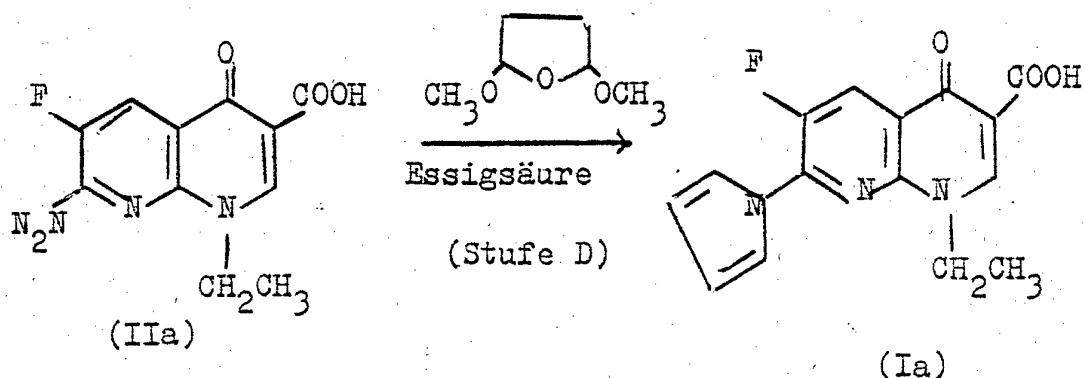
Die bevorzugten alkalischen Mittel, die verwendet werden können, sind die Alkalihydroxide, wie Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid, oder die Alkalicarbonate, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat.

Es ist festzustellen, daß im Verlauf der Stufe C der Alkalierungsprozeß mit einer Hydrolyse des Carboxylsäureesters einhergeht, da das Medium deutlich alkalisch ist, und man erhält daher die entsprechenden Carboxylsäuren.

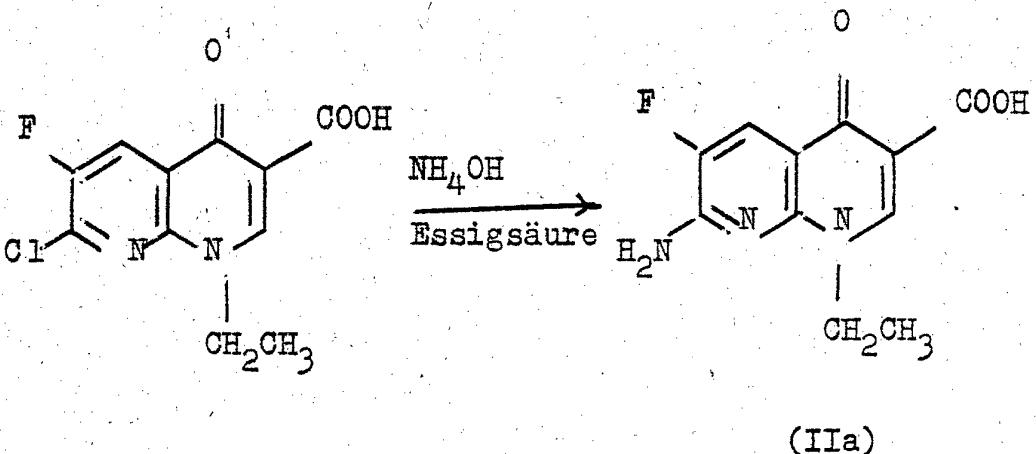
In der letzten Stufe D nimmt man die Einführung des Pyrrol-Kerns nach der Methode von Clauson-Kaas, Acta Chem. Scand. 6, 667 und 867 (1952) vor, durch Reaktion des Amins mit Dimethoxytetrahydrofuran innerhalb einer 1/2 Stunde im essigsauren Medium unter Rückfluß.

In dem besonderen Fall der Herstellung von 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-fluor-7-(pyrrol-1-yl)-1,8-naphthyridin-3-carboxylsäure soll darauf hingewiesen werden, daß das Zwischenprodukt der Synthese, das für die Durchführung der Stufe D, der Einführung des Pyrrol-Kerns, notwendig ist, ein neues Produkt darstellt und deshalb ebenfalls einen Teil der vorliegenden Erfindung ausmacht.

In diesem besonderen Fall wird diese Reaktionsstufe D wie folgt schematisiert:



Dieses Zwischenprodukt der Synthese kann beispielsweise ausgehend von 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-fluor-7-chlor-1,8-naphthyridin-3-carboxylsäure hergestellt werden (beispielsweise beschrieben in EP-A-0027752), in Übereinstimmung mit dem folgenden Reaktionsschema:



Ausführungsbeispiel

In den folgenden Beispielen wird die Herstellung der neuen erfindungsgemäßen Derivate sowie der entsprechenden Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukte angegeben. Weiterhin werden einige typische Verwendungsformen für die verschiedenen Applikationsbereiche beschrieben.

Die nachfolgenden, zur einfachen Veranschaulichung gegebenen Beispiele sollen jedoch in keiner Weise den Bereich der Erfindung einschränken.

Beispiel 1

Herstellung von 3-Amino-anilin-methylenmalonsäure-diethyl-ester (Stufe A)

Man löst 10,8 g -Phenyldiamin in 80 ml Ethylalkohol, gibt 21,6 g Ethoxymethylenmalonsäure-diethylester hinzu und erhitzt 40 Minuten lang unter Rückfluß. Man filtriert heiß,

gibt 50 ml Wasser zu und röhrt 24 bis 36 Stunden lang bei Umgebungstemperatur. Dann filtriert man den gebildeten Niederschlag ab, wäscht ihn mit einer Mischung Ethanol/Wasser (1:1) und trocknet bei 60 °C. Man rekristallisiert mit einer Mischung Benzol/Hexan (2:1) und erhält 10,5 g eines Feststoffes vom Schmelzpunkt 71 °C bis 74 °C.

Herstellung von 7-Acetamido-4-hydroxy-3-chinolin-carboxylsäure-ethylester (Stufe B)

Man löst 10,5 g 3-Amino-anilin-methylenmalonsäurediethyl-ester in 80 ml Diphenyloxid, setzt 8 ml Essigsäureanhydrid hinzu, erhitzt schrittweise bis auf 250 °C und hält 10 Minuten lang unter Rückfluß. Dann läßt man abkühlen, gibt 20 ml Ethanol hinzu, filtriert und wäscht mit Ethanol. Man rekristallisiert mit Dimethylformamid und erhält 4,6 g eines Feststoffes vom Schmelzpunkt 295 °C bis 300 °C.

Herstellung von 7-Amino-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylsäure (Stufe C)

Man löst 4,6 g 7-Acetamido-4-hydroxy-3-chinolin-carboxylsäure-ethylester in 15 ml 10%iger Natronlauge, 60 ml Wasser und 100 ml Ethanol und gibt anschließend 5 ml Ethylbromid hinzu. Man erhitzt 4 Stunden lang unter Rückfluß, verdampft anschließend den Überschuß von Ethylbromid und Ethanol und gibt dann 10 ml 10%ige Natronlauge zu. Man erhitzt 2 Stunden lang unter Rückfluß, läßt erkalten, säuert mit Salzsäure an, filtriert und behandelt mit Ethanol bei 70 °C. Man filtriert und rekristallisiert mit einer Mischung Dimethylformamid-Wasser (1:1). Man erhält 1,9 g eines Feststoffes vom Schmelzpunkt 304 °C bis 307 °C.

Herstellung von 7-(Pyrrol-1-yl)-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylsäure (Stufe D)

Man bringt 0,3 g 7-Amino-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylsäure in 10 ml Essigsäure in Suspension, fügt 0,17 g Dimethoxytetrahydrofuran hinzu und erhitzt bis zur Auflösung. Dann filtriert man und gibt so lange Wasser zu dem Filtrat, bis eine Trübung auftritt. Man läßt erkalten, filtriert den erhaltenen Niederschlag und wäscht mit Ethanol. Man erhält 0,12 g eines Feststoffes vom Schmelzpunkt 235 °C bis 238 °C.

Spektroskopische Daten:

1 H NMR, δ , CDMSO (d_6) 7; 1,46 (1, 3H); 4,57 (q, 2H); 6,23 (m, 2H); 7,43 (m, 2H); 7,59 (d ($J=8$ Hz) 1 H); 7,68 (s, 1H); 8,18 (d ($J = 8$ Hz), 1H); 8,76 (s, 1H); 14,80 (s, 1H).
IR (kBr) : 1620, 1720 cm^{-1} .

Beispiel 2

Herstellung von 4-Fluor-m-phenyldiamin

Zu einer Lösung von 9 g $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ in 12 ml konzentrierter Salzsäure gibt man unter Rühren auf einmal 1,6 g 4-Fluor-3-nitroanilin, das sich unter Entstehen einer lebhaften Reaktion auflöst, wobei die Temperatur 95 °C - 100 °C erreicht. Man läßt auf Umgebungstemperatur abkühlen und gießt die Reaktionsmischung in der Weise in eine Lösung von 70 ml 50%iger Natronlauge in Eis, daß die Temperatur ständig unterhalb von 20 °C bleibt. Man extrahiert die so erhaltene stark alkalische Lösung dreimal mit 50 ml Ethylether. Dann vereinigt man die Ethylether-Extrakte, wäscht sie mit 30 ml destilliertem Wasser und trocknet sie über wasserfreiem Natriumsulfat. Man dampft die Ethylether-Extrakte bis zur Trockne ein und erhält 1,2 g eines Öls von dunkler Farbe.

Herstellung von 4-Fluor-3-amino-anilin-methylenmalonsäure-diethylester (Stufe A)

Man erhitzt eine Lösung von 2,16 g Ethoxymethylenmalonsäure-diethylester und 1,26 g 4-Fluor-m-phenyldiamin in 40 ml Ethanol 30 Minuten lang unter Rückfluß und gibt dann in der Hitze 15 ml Wasser hinzu. Man läßt erkalten und filtriert den gebildeten Niederschlag, den man mit einer Mischung Ethanol-Wasser (1:1) wäscht. Anschließend trocknet man bei 60 °C, rekristallisiert mit einer Mischung Benzol/Hexan (2:1) und erhält 1,6 g Kristalle vom Schmelzpunkt 100 °C bis 102 °C.

Herstellung von 7-Acetamido-4-hydroxy-6-fluor-3-chinolin-carboxylsäure-ethylester (Stufe B)

Man löst 1,6 g 4-Fluor-3-amino-anilinmethylenmalonsäure-diethylester in einer Mischung von 8 ml Diphenyloxid und 1 ml Essigsäureanhydrid und erhitzt schrittweise bis auf eine Temperatur von 250 °C, bei der ein Niederschlag erscheint. Man beläßt 10 Minuten lang unter Rückfluß und läßt anschließend erkalten. Dann gibt man 5 ml Ethanol hinzu, filtriert und wäscht mit Ethanol. Man rekristallisiert mit Dimethylformamid und erhält 1 g eines Feststoffes vom Schmelzpunkt 320 °C.

Herstellung von 6-Fluor-7-amino-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylsäure (Stufe C)

Zu einer Lösung von 1 g 7-Acetamido-4-hydroxy-6-fluor-3-chinolin-carboxylsäure-ethylester in 25 ml Wasser, 60 ml Ethanol und 2,5 ml 10%iger Natronlauge gibt man 1,5 ml Ethylbromid und hält 4 Stunden lang unter Rückfluß. Anschließend konzentriert man auf die Hälfte des Volumens, setzt 5 ml 10%ige Natronlauge zu und hält noch 1 Stunde lang unter Rückfluß. Man läßt abkühlen, säuert mit Salzsäure an

und filtriert den gebildeten Niederschlag. Man wäscht den Niederschlag mit Wasser, trocknet und rekristallisiert mit einer Mischung Dimethylformamid/Wasser (10:1).

Man erhält 0,65 g eines Feststoffes, der bei 298 °C bis 300 °C unter Zersetzung schmilzt.

Herstellung von 6-Fluor-7-(pyrrol-1-yl)-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylsäure (Stufe D)

Man suspendiert 2,5 g 6-Fluor-7-amino-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylsäure in 15 ml Essigsäure und gibt 1,32 g Dimethoxytetrahydrofuran hinzu, erhitzt schrittweise bis zur Auflösung und lässt anschließend abkühlen. Dann filtriert man den gebildeten Niederschlag und wäscht mit Ethanol. Man rekristallisiert mit Acetonitril und erhält 1,4 g Nadeln vom Schmelzpunkt 251 °C bis 252 °C.

Spektroskopische Daten:

1 H NMR, δ , CDMSO (d_6) 7; 1,48 (t, 3H); 4,62 (q, 2H); 6,38 (t, 2H); 7,34 (q, 2H); 7,99 dd ($J = 6,1$ Hz), 1H; 8,10 d ($J = 11,4$ Hz), 1H; 8,92 (s, 1H); 14,65 (s, 1H); IR (KBr): 1620, 1720 cm^{-1} .

Beispiel 3

Herstellung von 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-(pyrrol-1-yl)-1,8-naphthyridin-3-carboxylsäure (Stufe D)

Man erhitzt 4,6 g 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-amino-1,8-naphthyridin-3-carboxylsäure (US-Patent 3 149 104). und 2,7 g 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran in 70 ml Eisessig 30 Minuten lang unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Umgebungs-temperatur kühlt man noch 8 Stunden lang auf 5 °C und erhält

einen Niederschlag, der, filtriert und in Acetonitril rekristallisiert, 4,3 g Nadeln vom Schmelzpunkt 230 °C bis 232 °C ergibt.

Spektroskopische Daten:

^1H NMR, δ , $\text{CDMSO}(\text{d}_6)$: 1,47 (t, 3H); 4,57 (q, 2H); 6,30 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,80 d ($J = 8,4$ Hz), 1H; 8,53 d ($J = 8,4$ Hz), 1H; 8,95 (s, 1H); 14,62 (s, 1H).
IR (kBr): 1625, 1720 cm^{-1} .

Beispiel 4

Herstellung von 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-fluor-7-(pyrrol-1-yl)-1,8-naphthyridin-3-carboxylsäure (Stufe D)

Man bringt 1,4 g 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-fluor-7-amino-1,8-naphthyridin-3-carboxylsäure vom Schmelzpunkt 299 °C bis 303 °C (Zers.), die die folgenden spektroskopischen Daten aufweist: ^1H NMR, δ , CF_3COOH : 1,70 (t, 3H); 4,83 (q, 2H); 8,10 d ($J = 9,4$ Hz), 1H; 9,11 (s, 1H); IR (kBR): 1650, 1720, 3320, 3425 cm^{-1} , in 20 ml einer Mischung Essigsäure/Dimethylformamid in Suspension. Dann setzt man 0,8 g 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran zu und erhitzt 10 Minuten lang unter Rückfluß. Nach dem Erkalten beläßt man die Mischung 8 Stunden lang bei einer Temperatur von 5 °C und erhält einen Niederschlag, der, filtriert und in Aceton rekristallisiert, 0,95 g nadelförmige Kristalle vom Schmelzpunkt 257 °C bis 259 °C ergibt.

Spektroskopische Daten:

^1H NMR, δ , CF_3COOH : 1,67 (t, 3H); 4,88 (q, 2H); 6,36 (m, 2H); 7,68 (m, 2H); 8,40 d ($J = 11$ Hz), 1H; 9,23 (s, 1H).
IR (kBr): 1625, 1725 cm^{-1} .

Die Ausgangsverbindung kann wie folgt hergestellt werden:

1 g 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-fluor-7-chlor-1,8-naphthyridin-3-carboxylsäure (beispielsweise beschrieben in EP-A-0 027 752) wird mit 25 ml konzentriertem Ammoniak, der 20 % Ethanol enthält, vermischt. Man hält die Mischung in einem Schmelzrohr 4 Stunden lang bei 120 °C bis 125 °C. Dann kühlt man, gibt Essigsäure bis zur leicht sauren Reaktion zu, filtriert den gebildeten Niederschlag und wäscht ihn mit Wasser. Man trocknet und erhält 0,8 g 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-fluor-7-amino-1,8-naphthyridin-3-carboxylsäure vom Schmelzpunkt 299 °C bis 303 °C.

Antimikrobielle pharmakologische Aktivität

(G. L. Daquet und Y. A. Chabect, Techniques en bactériologie, vol. 3, Flammarion Medecine-Sciences, Paris, 1972 und W. B. Hugo und A. D. Rusell, Pharmaceutical Microbiology, Blackwell Scientific Publications, London, (1977).

- Kulturmedium und Lösungsmittel:

antibiotischer Agar Nr. 1 (Oxoid CM 327)
Trypton-Soja-Bouillon (Oxoid CM 129)
physiologische Ringer-Lösung 1/4 (Oxoid BR 52)
Dextrose-Agar (BBL-11165)
NaOH, 0,1N

- Mikroorganismen:

"Bacillus subtilis" ATCC 6633
"Citrobacter freundii" ATCC 11606
"Enterobacter aerogenes" ATCC 15038
"Enterobacter cloacae" CHSP 20
"Escherichia coli" ATCC 10536
"Escherichia coli" R-1513
"Klebsiella pneumoniae" ATCC 10031

"Micrococcus flavus" ATCC 10240
"Proteus mirabilis" ATCC 4675
"Proteus morganii" CHSP 16
"Pseudomonas aeruginosa" ATCC 25115
"Pseudomonas aeruginosa" ADSA 47
"Salmonella typhimurium" AMES 98
"Salmonella typhimurium" AMES 100
"Sarcina lutea" ATCC 9341
"Serratia marcescens" ATCC 13880
"Shigella flexneri"
"Staphylococcus aureus" ATCC 5488/23
"Staphylococcus aureus" ATCC 25178
"Streptococcus faecalis" ATCC 10541

- Herstellung der Impf-Präparationen

Jeder der Mikroorganismen wird durch Rillen in Röhren mit antibiotischem Agar Nr. 1 eingebracht und 20 Stunden lang bei 37 °C inkubiert. Dann nimmt man einen Kultur-Griff (?."une anse de culture"), trägt in Tryptic-Soja-Bouillon ein und inkubiert 20 Stunden lang bei 37 °C. Man verdünnt die erhaltene Kultur zu 1/4 mit physiologischer Ringer-Lösung, und zwar in der Weise, daß man eine normalisierte Suspension von 10^7 - 10^9 ufc/ml für jeden Organismus erhält.

- Herstellung des Mediums, das die Derivate der allgemeinen Formel I enthält

Ausgehend von einer Lösung von 1000 µg/ml in 0,1 N NaOH wird jedes Produkt in Dextrose-Agar (zuvor geschmolzen und bei 50 °C gehalten) verdünnt, durch schrittweise Verdünnungen in der Weise, daß man die folgenden Konzentrationen erhält: 64 - 32 - 16 - 8 - 4 - 2 - 1 - 0,5 - 0,25 - 0,125 µg Derivat/ml Medium.

Danach wird jede Konzentration von jedem Produkt in Petrischalen von 10 cm Durchmesser aufgeteilt, im Verhältnis von 10 ml Medium pro Schale und ebensoviel von Schalen der zu testenden Mikroorganismen.

Wenn das Medium abgekühlt ist, werden die Schalen mit den Impf-Präparationen versehen, im Verhältnis von 0,4 ml Präparation pro Schale. Man trägt die Präparationen mit einem Driglasky-Griff ein und sammelt den oben schwimmenden Anteil. Die beimpften Schalen werden 20 Stunden lang bei 37 °C inkubiert.

Ergebnisse

Die erhaltenen Ergebnisse sind in der Tabelle I aufgeführt. Die Produkte der Beispiele 1, 2 und 4 besitzen eine Aktivität "in vitro", die höher ist als diejenige von Pipemidin-Säure, sowohl im Hinblick auf Enterobacteriaceas (*pseudomonas aeruginosa*) als auch auf Gram-positive Kokken. Die Derivate von Beispiel 3 besitzen eine Aktivität in der gleichen Größenordnung wie Pipemidin-Säure gegenüber Gram-negativen Mikroorganismen und eine höhere Aktivität gegenüber Gram-positiven Kokken.

T a b e l l e I

CMT "in vitro" im Vergleich zu Pipemidinsäure.

Die Konzentrationen sind in $\mu\text{g}/\text{ml}$ angegeben.

Mikroorganismen	Verbindung v. Beispiel 1	Verbindung v. Beispiel 2	Verbindung v. Beispiel 3	Verbindung v. Beispiel 4	Pipemid säure
Bacillus subtilis ATCC 6633	< 0,125	< 0,125	0,25	0,03	8
Citrobacter freundii ATCC 11606	16	8	32	4,00	4
Enterobacter aerogenes ATCC 15038	>64	8	>64	4,00	32
Enterobacter cloacae CHSP 20	16	1	8	2,00	8
Escherichia coli ATCC 10536	4	1	8	0,12	2
Escherichia coli R-1513	16	4	16	4,00	16
Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	1	0,5	4	1,00	2
Micrococcus flavus ATCC 10240	16	8	4	1,00	Δ64
Proteus mirabilis ATCC 4675	16	4	>64	8,00	16
Proteus morganii CHSP 16	8	2	8	4,00	8
Pseudomonas aeruginosa ATCC 25115	>64	16	>64	32,00	32
Pseudomonas aeruginosa ADSA 47	>64	64	>64	>64,00	32
Salmonella typhimurium AMES 98	0,5	< 0,125	0,5	0,12	4
Salmonella typhimurium AMES 100	4	0,5	8	0,50	8
Sarcina lutea ATCC 9341	16	16	8	4,00	>64
Serratia marcescens ATCC 13880	8	2	16	2,00	16

Fortsetzung Tabelle I

	8	2	16	2,00	4
<i>Shigella flexneri</i>					
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 5488/23	1	0,25	8	0,50	64
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25178	1	0,25	4	0,50	64
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 10541	16	1	32	8,00	>64

Akute Toxizität bei der Maus

Zur Bestimmung dieser Toxizität verwendete man als Versuchstiere Albino-Mäuse vom Stamm C.F.L.P., von beiden Geschlechtern und mit einem Gewicht zwischen 19 g und 25 g. Nach einer Hungerperiode von 18 Stunden mit dem Wasser "ad libitum" verabreicht man die Derivate, die den Gegenstand der vorliegenden Erfindung bilden, in Suspension von Gummi arabicum (5%ig) auf intraperitonealem Weg. Das Volumen der verabreichten Suspension betrug in allen Fällen 0,4 ml/ 20 Gramm (20 mm/kg), wobei sich die Konzentration der Suspension gemäß der verabfolgten Dosis änderte.

Eine Stunde nach der Verabreichung der Derivate erhalten die Tiere eine Standard-Nahrung Ratten-Mäuse Panlab. Die Beobachtungszeit für die Mortalität betrug 7 Tage. Bei keinem der Produkte wurden hinsichtlich der Mortalität Unterschiede zwischen den Geschlechtern beobachtet.

Die erhaltenen Resultate werden in Tabelle II beschrieben.

T a b e l l e II

Derivate	Verabreichungsweg	DL-50 mg/kg
Beispiel 1	i.p.	>800
Beispiel 2	i.p.	>1600
Beispiel 3	i.p.	900
Beispiel 4	i.p.	>1000
Nalidixinsäure	i.p.	600
Pipemidinsäure	i.p.	>1600

Aufgrund ihrer ausgezeichneten pharmakologischen Eigenschaften sind die Derivate der allgemeinen Formel I daher

- 17 -

für die Anwendung in der Human- und/oder Veterinärmedizin geeignet, zur Behandlung von akuten und chronischen Infektionen und lokalisierten oder systemischen Rezidiven, hervorgerufen durch Gram-positive und Gram-negative Mikroorganismen, die gegen die erfundungsgemäßen Produkte sensibel sind. Es werden Infektionen im Gastro-intestinal- oder im Genito-urinär-Trakt behandelt, im Respirationsapparat, bei der Haut und den weichen Geweben sowie neurologische und odonto-stomatologische Infektionen.

In der Human-Therapeutik beträgt die empfohlene Dosierung der Derivate der vorliegenden Erfindung ungefähr zwischen 400 und 1200 mg/Tag beim Erwachsenen, beispielsweise verabreicht in Form von Tabletten oder Gelen. Diese Dosierung kann jedoch in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung schwanken.

Nachfolgend werden als Beispiele zwei besondere galenische Formen der Derivate angegeben, die den Gegenstand der vorliegenden Erfindung bilden.

Beispiel für Tabletten-Formulierung

6-Fluor-7-(pyrrol-1-yl)-1-ethyl-	
1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-	
carboxylsäure	0,400 g
Carboxymethylstärke	0,018 g
Polyvinylpyrrolidon k 29-32	0,030 g
mikrokristalline Zellulose	0,146 g
kolloidales Siliciumdioxid	0,003 g
Magnesiumstearat	0,003 g
	<hr/>
	0,600 g

Beispiel für Gel-Formulierung

6-Fluor-7-(pyrrol-1-yl)-1-ethyl-1,4-	
dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylsäure	0,400 g

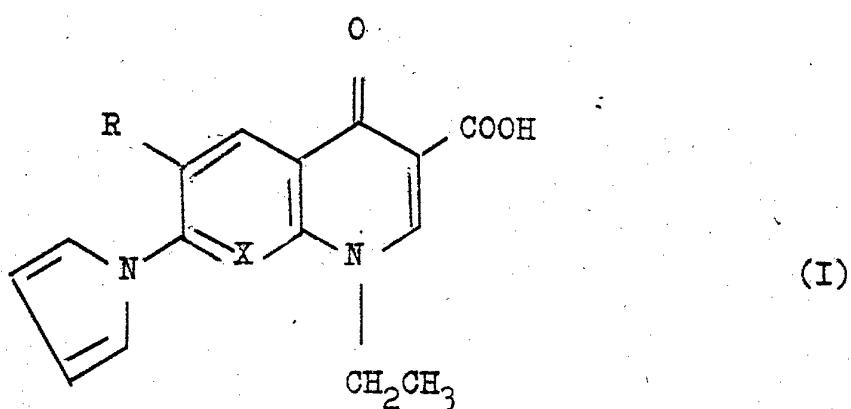
63 093 11

- 18 -

mikrokristalline Zellulose	0,0356 g
kolloidales Siliciumdioxid	0,0022 g
Magnesiumstearat	0,0022 g
	<hr/> 0,440 g

Errindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Derivaten der 7-(Pyrrol-1-yl)-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylsäure und der 7-(Pyrrol-1-yl)-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-(1,8-naphthyridin)-3-carboxylsäure der allgemeinen Formel I:

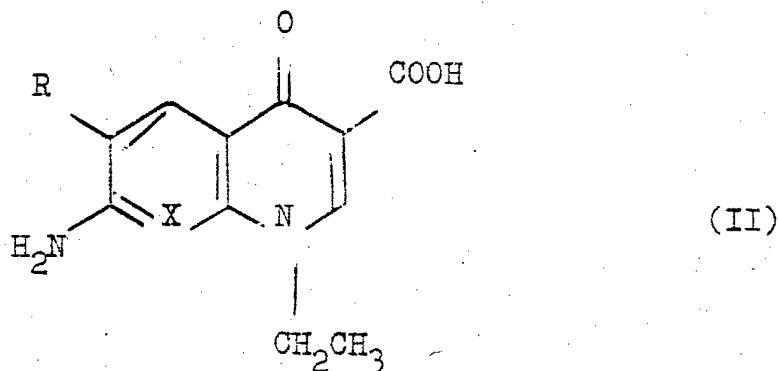


in der

X ein Kohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom darstellt
und

R ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom bedeutet,

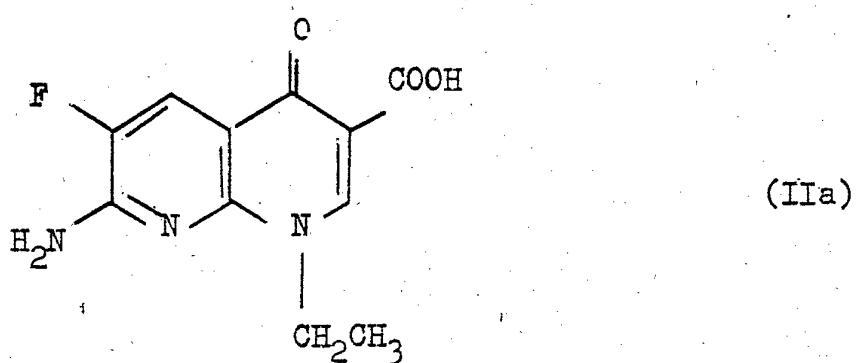
sowie deren physiologisch annehmbare Alkali- oder Erdalkalimetall-Salze, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der die Symbole X und R die oben angegebene Be-

deutung besitzen, mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran im sauren Medium zur Reaktion bringt.

2. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 7-(Pyrrol-1-yl)-1-ethyl-1,4-ethyl-4-oxo-chinolin-3-carboxylsäure der allgemeinen Formel I herstellt.
3. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 7-(Pyrrol-1-yl)-6-fluor-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylsäure der allgemeinen Formel I herstellt.
4. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 7-(Pyrrol-1-yl)-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-(1,8-naphthyridin)-3-carboxylsäure der allgemeinen Formel I herstellt.
5. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 7-(Pyrrol-1-yl)-6-fluor-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-(1,8-naphthyridin)-3-carboxylsäure der allgemeinen Formel I herstellt.
6. Verfahren gemäß Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß ~~xxx~~ als neues Zwischenprodukt die Verbindung der Formel IIa



angewendet wird.