

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 2168

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.12.1997**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.12.1996**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1996/19652239**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.02.2000**
(Věstník č. 2/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/06781**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/26779**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/5383

A 61 K 31/4709

A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen, DE;

(72) Původce:

Matzke Michael, Wuppertal, DE;
Petersen Uwe, Leverkusen, DE;
Jaetsch Thomas, Köln, DE;
Bartel Stephan, Bergisch Gladbach, DE;
Schenke Thomas, Bergisch Gladbach, DE;
Himmeler Thomas, Odenthal-Glöbusch, DE;
Baasner Bernd, Bergisch Gladbach, DE;
Werling Hans-Otto, Wuppertal, DE;
Schaller Klaus, Wuppertal, DE;
Labischinski Harald, Wuppertal, DE;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití derivátů 7-(2-oxa-5,8-
diazabicyklo[4.3.0]non-yl-chinolonkarboxylové
a -nafthyridonkarboxylové kyseliny pro terapii
infekcí způsobených Heliobacter pylori a tím
asociovaných gastroduodenálních
onemocnění, nové sloučeniny tohoto typu a
lčiva tyto sloučeniny obsahující**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití derivátů 7-/2-oxa-5,8-
diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl-chinolonkarboxylové a -
nafthyridonkarboxylové kyseliny, jakož i jejich solí, pro terapii
infekcí způsobených Heliobacter pylori a tím asociovaných
gastroduodenálních onemocnění, nových sloučenin tohoto typu a
lčiv tyto sloučeniny obsahujících.

CZ 1999 - 2168 A3

Použití derivátů 7-(2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl-
-chinolonkarboxylové a -nafthyridonkarboxylové kyseliny ~~na~~ pro
terapii infekcí způsobených *Helicobacter pylori* a tím
asociovaných gastroduodenálních onemocnění, nové sloučeniny
tohoto typu a léčiva tyto sloučeniny obsahující

Oblast techniky

Vynález se týká použití derivátů 7-(2-oxa-5,8-diaza-
bicyklo[4.3.0]non-8-yl-chinolonkarboxylové a -nafthyridon-
karboxylové kyseliny, jakož i jejich solí, pro terapii
infekcí způsobených *Helicobacter pylori* a tím asociovaných
gastroduodenálních onemocnění, nových sloučenin tohoto typu
a léčiv tyto sloučeniny obsahujících.

Dosavadní stav techniky

Opětným nalezením *Helicobacter pylori* (*H. pylori*; dříve
Campylobacter pylori) Warrenem a Marschallem 1983 mohly
být v následujících letech dále rozvíjeny patofyziologické
představy o vzniku gastroduodenálních onemocnění lidí.

Helicobacter pylori platí jako původce gastritidy typu
B a zdá se, že hraje příčinnou roli v trvalosti peptic-
kého vředového onemocnění. Epidemiologická a patologická
zkoumání poukazují rovněž na souvislost mezi dlouhodobou
kolonizací žaludeční mukosy Bakteriemi a vznikem určitých
forem karcinomu žaludku. Proto byl *Helicobacter pylori* za-
řazen v roce 1994 ke karcinogenům první třídy (nejnebezpeč-
nější kategorie původců rakoviny). Vzácná rakovina žaludku,

MALT-lymphom (mucosa-associated lymphoid tissue), se zdá být rovněž často způsobena zárodky. V prvních kasuistikách zmizely skutečně po eradikaci *Helicobacter pylori* nejen reaktivní infiltráty, ale také část nízko maligních MALT-lymphomů. Také se diskutují souvislosti s hypertrofickou gastritidou (riesenfaltengastritis) . Role *Helicobacter pylori* při podráždění žaludku (neulcerosní dyspepsie) je ještě nejasná.

Různé epidemiologické studie docházejí k výsledku, že asi polovina světové populace je infikována bakteriemi. Pravděpodobnost osídlení žaludku *Helicobacterem* stoupá se stářím. Optimální přizpůsobení *Helicobacteru* životním podmínkám v neobvyklém bezkonkurenčním prostředí žaludku se zdá být předpokladem pro úspěšné etablování chronické infekce a pro další rozšíření tohoto patogenního druhu.

Původci jsou díky svým bičíkům velmi pohybliví nejen v kapalném prostředí, ale také ve viskózním mukusu žaludeční sliznice, přilnou na buňky žaludečního epitelu a množí se nejlépe při obsahu kyslíku 5 %, jak je to ve slizu žaludeční stěny. Kromě toho tvoří bakterie velká množství enzymu ureasy, která štěpí močovinu na amoniak a oxid uhličitý. Je možné, že jim pomáhá vznikající oblak amoniaku, který neutralisuje kyselé prostředí v jejich mikrookolí a tak je chrání před agresivní žaludeční kyselinou.

Peptické vředové onemocnění

Zavedení antagonistů histamin- H_2 -receptorů v sedmdesátých letech představovalo základní kámen v terapii peptického vředového onemocnění. Četnost chirurgických zákroků pro ošetření vředových onemocnění proto celosvětově dramaticky poklesla. Tento princip kyselé blokády byl ještě

dále zlepšen objevením ještě více účinných protonových inhibitorů.

Terapií potlačující kyseliny se mohou ovšem pouze kausálně - řekněme zárodky usmrcujícím ošetřením - ovlivnit symptomy vředového onemocnění, ne průběh onemocnění, který se vyznačuje recidivami. Vzhledem k tomu, že prakticky všichni pacienti s *Ulcus duodeni* a převážný počet pacientů s *Ulcus ventriculi* mají infekci žaludku způsobenou *Helicobacter pylori*, trpí tedy infekčním onemocněním. Pouze ulcerace, které jsou vyvolané nesteroidními antiflogistiky, nejsou asociované infekcí *Helicobacter pylori*.

Proto by měla být podle doporučení konsensus-konference, která se konala v roce 1994 u amerického zdravotního úřadu (NIH), při pozitivním důkazu zárodků u všech pacientů s peptickým *Ulcera* nasazena proti *Helicobacter ulceri* směřovaná eradikační terapie (NIH Consensus Statement 1: 1-23; 1994). Argumenty pro to poskytují kontrolované terapeutické studie, ve kterých mohlo být ukázáno, že po úspěšné eradikaci zárodků drasticky poklesnou hodnoty recidivy vředového onemocnění (0 % až 29 % versus 61 % až 95 %) .

Terapie *Helicobacter pylori*

Současná eradikace *Helicobacter pylori* se v praxi vyvíjí problematicky. Jednoduchá a tedy spolehlivě účinná terapie není k dispozici. Zárodky se nacházejí dobře chráněné a těžko napadnutelné pod vrstvou mukusu.

Helicobacter pylori je in vitro citlivý k mnohým antibiotikům. Tato však nejsou in vivo jako monoterapie efek-

tivní. K těmto se počítá mimo jiné penicillin, amoxicillin, tetracyklin, erythromycin, ciprofloxacin, metronidazol a clarithromycin. Také soli vismutu a v nepatrné míře dokonce protonové inhibitory (omeprazol, lansoprazol), jsou in vitro, ne však in vivo antibakteriálně účinné.

Mezi všemi, dosud pro eradikaci *Helicobacter pylori* používanými modalitami terapie, jsou dosud dostatečně účinné pouze následující tripel-terapie :

1. Klasická vismut-tripel-terapie (sůl vismutu plus dvě antibiotika) a
2. modifikovaná tripel-terapie (inhibitor kyseliny plus dvě antibiotika).

Tyto režimy jsou ovšem zdlouhavé eradikační postupy se špatnou kompliancí, která může být zatížena až ze 35 % vedlejšími účinky (bolesti břicha, nevolnost, průjem, sucho v ústech, nechutenství, alergické reakce kůže a podobně). Proto je široké použití ztížené. Další velkou nevýhodou je velký počet denně podávaných medikamentů (12 až 16 tablet denně). Toto je obzvláště patrné při quadrupel-terapii, při které se současně ke klasické tripel-terapii aplikuje inhibitor sekrece kyselin.

V Německu propagovaná, lépe přijatelná duální terapie (kombinace amoxicillinu s omeprazolem), je však pouze nepatrně účinná a jeví se u pacientů, kterým byl předem aplikován omeprazol a u kuřáků dokonce jako zcela selhávající.

U tripel-terapií se jako antibiotické komponenty aplikují zpravidla amoxicilin, nitroimidazolové sloučeniny

11.08.99

(metronidazol, tinidazol), tetracyklin, jakož i nověji makrolidy (clarithromycin) ve 3 až 4 dílčích dávkách.

Ve světě se dosahuje eradikačních hodnot 70 až 90 %. Tento úspěch eradikace ovšem mohou ovlivňovat různé faktory :

1. Na prvním místě je možno jmenovat resistenci kmene (rozvojové země: až 60 %, Německo: až 10 %) vůči metroindazolu, nejčastěji v tripel-terapii používanému antibiotiku. Také při ošetření clarithromycinem je možno poukázat na nevýhodu vzniku resistance z až 10 %.
2. Jako další faktor je možno uvést výše uvažované compliance pacientů.

Model na zvířatech

Jako vhodný zvířecí model byl popsán *Helicobacter felis* myší model (A. Lee a kol., Gastroenterology 99, 1315 až 1323 (1990)), který byl tak modifikován, že je velmi dobře vhodný pro screening a srovnatelné vyhodnocení uvedených sloučenin.

Vývrtce podobné, ureásu tvořící bakterie *Helicobacter felis*, jsou přes velké morfologické rozdíly s *Helicobacter pylori* velmi blízce příbuzné. *Helicobacter felis* je přírodním obyvatelem žaludeční mukosy psů a koček. Po orální inokulaci kolonisují původci také žaludek myší podobným způsobem jako *Helicobacter pylori* žaludek lidí. Etablovaná chronická dlouhodobá infekce vede u myší k aktivní gastritidě a indukuje odpovídající imunitní odezvu.

Terapeutická efektivita zkoušených preparátů, zjiš-

11.08.99

těná v myším modelu *Heliobacter felis* se v literatuře považuje za prediktiv pro odpovídající klinickou účinnost.

Přes velmi dobrou aktivitu antibiotik in vitro (například amoxicilinu nebo erythromycinu) proti *Heliobacter pylori*, nevykazují tyto po monoterapeutické aplikaci klinicky žádný signifikantní terapeutický účinek. Tato skutečnost se také potvrdila pomocí myšího modelu s *Heliobacter felis*. Odpovídajícím způsobem je možno také potvrdit klinicky uznávaný eradikativní účinek klasické tripel-terapie pomocí myšího modelu s *Heliobacter felis*.

Z EP-A-350 733 a EP-A-550 903 (Bayer) jsou již známé antibakteriálně účinné účinky kyseliny 7-(2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-chinolon- a naftyridonkarboxylové. V JP 80 48629 (Dainippon) je popsáno, že sloučeniny, jako je kyselina 8-chlor-1-cyklopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyklo[3.3.0]non-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová (BAY Y 3118) vykazují antibakteriální účinek proti *Heliobacter pylori*. Je také známé, že řada vysoce účinných chinolonů, jako je například ciprofloxacin, lomefloxacin nebo ofloxacin (Journal of Antimicrobial Chemotherapy 22, 631-636 (1988), Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 33, 108-109 (1989)) vykazují účinek in vitro proti *Heliobacter* spp.. Na zvířecím modelu (*Heliobacter felis*, myš) se však ukázalo, že tyto klinicky používané antibakteriálně účinné chinolony nejsou v terapeuticky používaných dávkách schopné vést k eradikaci zárodků. Také monoterapeutickou aplikací vysoce účinnými chinolony, které byly dosud uvedeny na trh, jako je například již uvažovaný BAY Y 3118, se nedosáhne eradikace *Heliobacter felis* na myším modelu bez toho, že by ne na základě toxicity sloučeniny většinou větší část zvířat pošla. Použití trovafloxacinu nebo jeho derivátů v kombi-

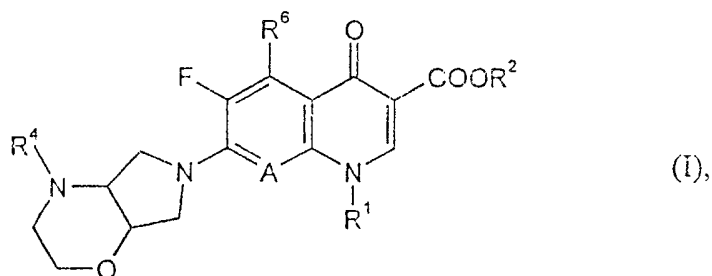
11.08.99

naci s jinými antibiotiky, jako je amoxicilin nebo tetracykliny nebo protonovými inhibitory, jako je omeprazol, pro terapii *Helicobacter pylori* bylo již popsáno v EP-A-0 676 199 a GB-A-2 289 674 (Pfizer).

Úkolem předloženého vynálezu tedy je nalezení relativně dobře přijatelné účinné látky, která by byla schopná tuto vysoce specialisovanou bakterii eradikovat jednoduchou monoterapií.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že deriváty 7-(2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-chinolonkarboxylové a -nafthyridonkarboxylové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém

R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, popřípadě jednou nebo dvakrát substituovanou atomem halogenu, fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma atomy fluoru nebo cyklopropylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma atomy fluoru,

R^2 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, popřípadě substituovanou hydroxyskupinou, methoxyskupinou, aminoskupinou, methylaminoskupinou nebo dimethylaminoskupinou nebo (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methylovou skupinu,

A značí dusíkový atom nebo skupinu $C-R^3$, přičemž

R^3 značí vodíkový atom, atom halogenu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, difluormethoxyskupinu nebo kyanoskupinu, nebo také může společně s R^1 tvořit můstek struktury $-^*O-CH_2-CH-CH_3$ nebo $-^*O-CH_2-N-CH_3$, přičemž atom, označený *, je spojený s uhlíkovým atomem skupiny A,

R^4 značí vodíkový atom, benzylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methylovou skupinu nebo zbytky struktur $-CH=CH-COOR^5$, $-CH_2CH_2COOR^5$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2COCH_3$ a $-CH_2COCH_3$, ve kterých

R^5 značí methylovou nebo ethylovou skupinu a

R^6 značí vodíkový atom, aminoskupinu, hydroxyskupinu, methylovou skupinu nebo atom halogenu,

mají ve formě racemátů, směsí diastereomerů nebo jako enantiomerně nebo diastereomerně čistých sloučenin, jejich farmaceuticky použitelných hydrátů a/nebo solí, jako jsou addiční soli s kyselinami, jakož i soli odpovídajících karboxylových kyselin s alkalickými kovy, kovy alkalických zemin, stříbrem a guanidinem, vysoký antibakteriální účinek proti *Helicobacter* spp. a mohou se použít pro eradikaci to-

11.08.99

hoto původce.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I , ve kterém

R^1 značí terc.-butylovou skupinu, popřípadě jednou nebo dvakrát substituovanou atomem fluoru nebo cyklopropylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem fluoru,

R^2 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methylovou skupinu,

A značí skupinu $C-R^3$, přičemž

R^3 značí vodíkový atom, atom fluoru, methoxyskupinu, difluormethoxyskupinu nebo kyanoskupinu, nebo také může společně s R^1 tvořit můstek struktury $-^*O-CH_2-CH-CH_3$ nebo $-^*O-CH_2-N-CH_3$, přičemž atom, označený * , je spojený s uhlíkovým atomem skupiny A ,

R^4 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo zbytky struktur $-CH_2CH_2COOR^5$, $-CH_2CH_2CN$ a $-CH_2COCH_3$, ve kterých

R^5 značí methylovou nebo ethylovou skupinu a

R^6 značí vodíkový atom, aminoskupinu nebo methylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky použitelné hydráty a/nebo soli, jako jsou addiční soli s kyselinami, jakož i soli odpovídajících karboxylových kyselin s alkalickými kovy, kovy alkalických

11.08.99

zemin, stříbrem a guanidinem.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I ,
ve kterém

R^1 značí terc.-butylovou skupinu, popřípadě jednou nebo
dvakrát substituovanou atomem fluoru nebo cyklopropy-
lovou skupinu,

R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou
skupinu,

A značí skupinu $C-R^3$, přičemž

R^3 značí vodíkový atom, methoxyskupinu, difluor-
methoxyskupinu nebo kyanoskupinu, nebo také může
společně s R^1 tvořit můstek struktury
 $-^*O-CH_2-CH-CH_3$ nebo $-^*O-CH_2-N-CH_3$, přičemž
atom, označený * , je spojený s uhlíkovým atomem
skupiny A ,

R^4 značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu a

R^6 značí vodíkový atom,

a jejich farmaceuticky použitelné hydráty a/nebo soli, jako
jsou addiční soli s kyselinami, jakož i soli odpovídajících
karboxylových kyselin s alkalickými kovy, kovy alkalických
zemin, stříbrem a guanidinem.

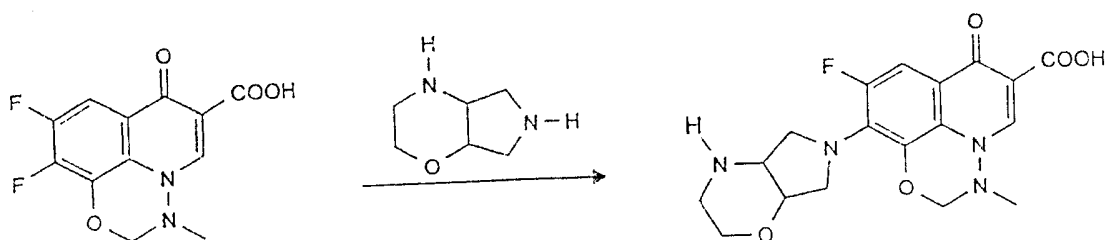
Předmětem předloženého vynálezu jsou také nové slouče-
niny kyselina 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-(2-oxa-5,8-
-diazabicyklo[4.4.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-

11.08.99

karboxylová a kyselina 1-cyklopropyl-8-difluormethoxy-6-fluor-1,4-dihydro-7-(2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová, obzvláště v diastereomerně čisté a enantiomerně čisté formě a jejich farmaceuticky použitelné hydráty a/nebo soli, jako jsou addiční soli s kyselinami, jakož i soli odpovídajících karboxylových kyselin s alkalickými kovy, kovy alkalických zemin, stříbrem a guanidinem. Obzvláště výhodná je kyselina 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.4.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová.

Sloučeniny, které jsou vhodné pro použití podle předloženého vynálezu, jsou již z části známé z EP-A-0 350 733, EP-A-0 550 903 a DE-A-4 329 600, nebo se mohou pomocí zde popsaných způsobů vyrobit.

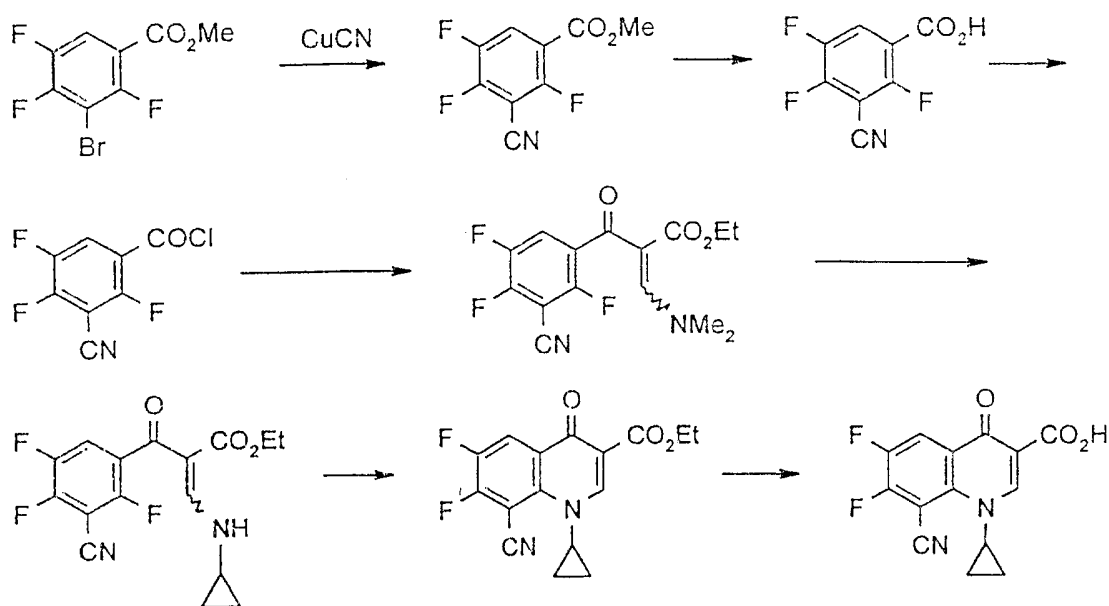
Když se použije například kyselina 9,10-difluor-3,8-dimethyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido-[1,2,3-d,e][1,3,4]-benzoxadiazin-6-karboxylová a 2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonan, tak je možno průběh reakce znázornit pomocí následujícího reakčního schéma :



Deriváty kyseliny 7-halogen-chinolonkarboxylové, použité pro výrobu sloučenin obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, jsou známé nebo se mohou pomocí známých metod

11.08.99

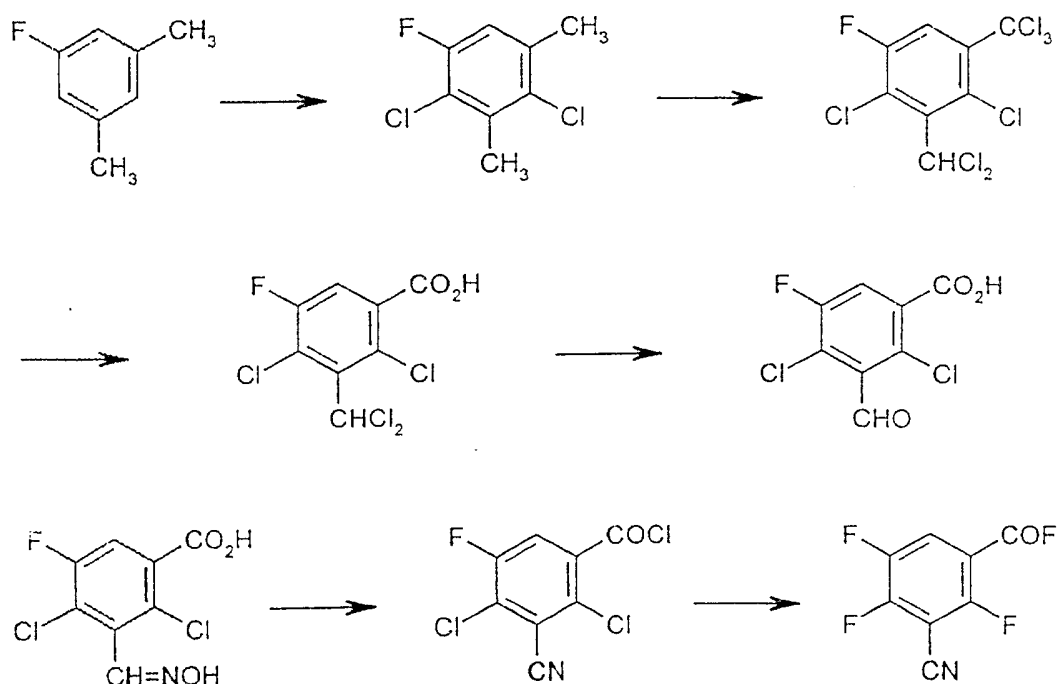
vyrobit. Tak byly kyselina 7-chlor-8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová, popřípadě ethylester kyseliny 7-chlor-8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové popsány v EP-A-0 276 700 . Odpovídající 7-fluor-deriváty se dají získat například pomocí následujícího reakčního schema :



Alternativní způsob výroby meziprojektu 2,4-dichlor-3-kyano-5-fluor-benzoylchloridu, který slouží jako výchozí produkt pro výrobu kyseliny 7-chlor-8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové (EP-A-0 276 700) a může se převést na 3-kyano-2,4,5-trifluor-benzoyl-fluorid, vychází z 5-fluor-1,3-xylen : 5-fluor-1,3-xylene se za přítomnosti katalysátoru za ionických podmínek na jádře dvakrát chloruje na 2,4-dichlor-5-fluor-1,3-dimethyl-

11.08.99

benzen a tento se potom za radikálových podmínek chloruje v postranních řetězcích na 2,4-dichlor-5-fluor-3-dichlor-methyl-1-trichlormethylbenzen. Tento se zmýdelní přes kyselinu 2,4-dichlor-5-fluor-3-dichlormethylbenzoovou na kyselinu 2,4-dichlor-5-fluor-3-formyl-benzoovou a tato se potom nechá zreagovat na kyselinu 2,4-dichlor-5-fluor-3-N-hydroxyiminomethyl-benzoovou. Zpracováním s thionylchloridem se získá 2,4-dichlor-3-kyano-5-fluor-benzoylchlorid, který se může ještě podrobit výměně chlor/fluor na 3-kyano-2,4,5-trifluor-benzoylfluorid. Průběh reakce je možno znázornit pomocí následujícího reakčního schema :

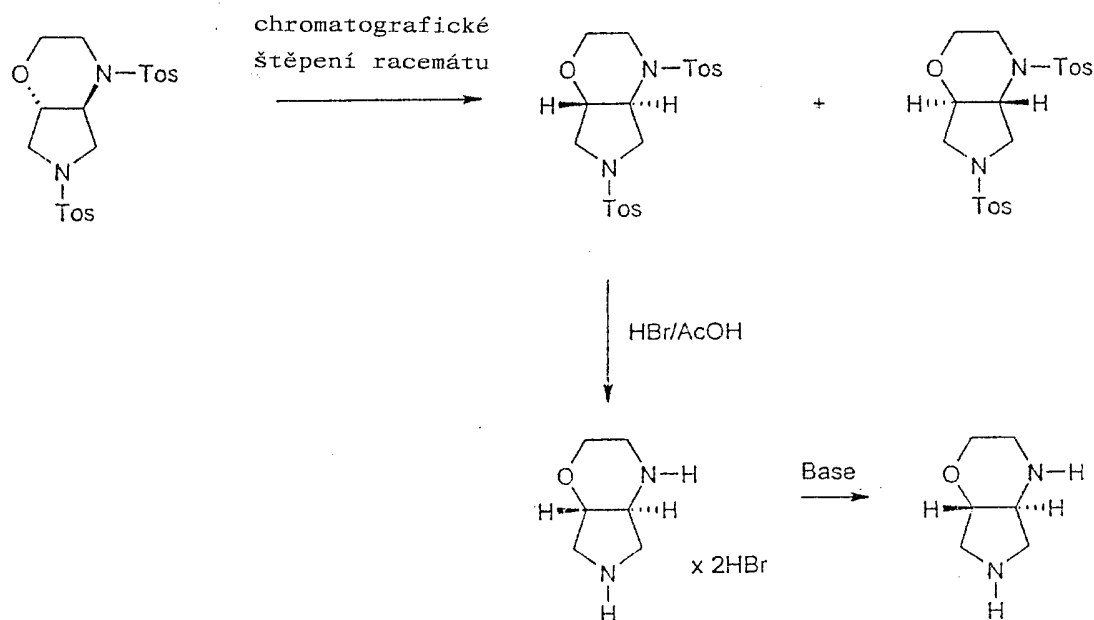


Aminy, používané pro výrobu sloučenin obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, jsou známé z EP-A-0 550 903,

EP-A-0 551 653 a DE-A-4 309 964 .

Alternativu k syntese dihydrobromidu 1S,6S-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanu, popřípadě volné base 1S,6S-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanu, jakož i odpovídajících 1R,6R-enantiomerů, představuje následující cesta :

Výchozím produktem pro tuto syntesu je cis-1,4-dihydroxy-2-buten, který se po mesylaci převede na bis-mesylát a s tosylaminem na 1-tosylpyrrolidin. Tento se převede s kyselinou m-chlorperbenzoovou na epoxid. Otevření kruhu se provede zahřátím s ethanolaminem v isopropylalkoholu na trans-3-hydroxy-4-(2-hydroxy-ethylamino)-1-(toluen-4-sulfonyl)-pyrrolidin ve výtěžku přes 80 % . Tento se nechá zreagovat ve směsi pyridin/tetrahydrofuran s tosylchloridem za chlazení na tris-tosylát, který se jako surový produkt ve směsi s malým množstvím tetra-tosyl-derivátem cyklisuje za basických reakčních podmínek na racemický trans-5,8-bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyklo[4.3.0]nonan. Na tomto stupni se provádí s vysokou selektivitou chromatografické štěpení racemátu na na silikagelu vázaném poly-(N-methakroyl-L-leucin-d-methylamidu) jako stacionární fází. Požadovaný enantiomer, (1S,6S)-5,8-bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyklo[4.3.0]nonan, se izoluje s čistotou vyšší než 99 % . Odštěpení p-tosylových ochranných skupin se provádí pomocí ledové kyseliny bromovodíkové na 1S,6S-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonan-dihydrobromid, který se může pomocí base, jako je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný nebo pomocí iontoměniče, převést na volnou basi. Analogický reakční postup se může použít také pro výrobu 1R,6R-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonan-dihydrobromidu. Uvedený postup syntesy 1S,6S-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanu je možno znázornit pomocí následujícího reakčního schema :

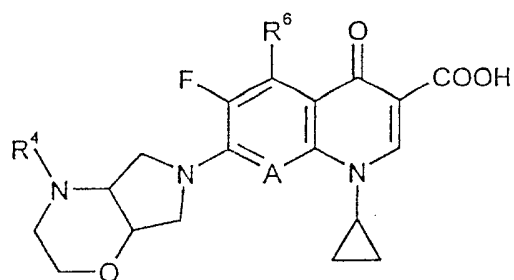


Jako příklady sloučenin podle předloženého vynálezu je možno kromě sloučenin, uváděných ve výrobních příkladech, uvést sloučeniny, uvedené v následující tabulce 1 , které se

11.08.99

mohou používat jak v racemické formě, tak také jako enantiomerně čisté, popřípadě diastereomerně čisté, sloučeniny.

T a b u l k a 1



A	R ⁴	R ⁶
C-H	H	CH ₃
C-H	CH ₃	H
C-CN	H	CH ₃
C-CN	H	NH ₂
C-CN	H	OH
C-CN	H	F
C-CN	CH ₃	H
C-CN	CH ₃	CH ₃
C-CN	CH ₃	NH ₂
C-CN	CH ₃	OH
C-CN	CH ₃	F
C-OCH ₃	H	CH ₃
C-OCH ₃	H	NH ₂
C-CH ₃	H	NH ₂
C-CH ₃	H	CH ₃

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou krystalizovat ve formě svých betainů nebo ve formě solí s jedním až dvěma mol vody.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu působí silně antibioticky a vykazují při nepatrné toxicitě široké antibakteriální spektrum proti gram pozitivním a gram negativním zárodkům, především ale také proti *Helicobacter* spp..

Tyto cenné vlastnosti umožňují jejich použití jako chemoterapeutických účinných látek pro terapii infekcí způsobených *Helicobacter pylori* a tím asociovaných gastroduodenálních onemocnění, která se mohou pomocí sloučenin podle předloženého vynálezu potlačovat, zlepšovat a/nebo léčit.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou používat v různých farmaceutických přípravcích. Jako výhodné farmaceutické přípravky je možno uvést tablety, dražé, kapsle, pilulky, granuláty, roztoky, suspence a emulze.

Ačkoliv se sloučeniny podle předloženého vynálezu používají jako monoterapeutický prostředek, mohou se v případě potřeby používat také v kombinaci s jinými terapeutiky. Jako partnery kombinací je možno například uvést deriváty nitroimidazolu, například metronidazol, inhibitory protonové pumpy, například omeprazol, pantoprazol nebo lansoprazol, antagonisty H_2 -receptorů, například cimetidin, ranitidin, famotidin nebo nizatidin, sloučeniny vismutu, například salicylát vismutu nebo CBS (coloidales Bismut Subcitrat), jiná antibiotika, například amoxicilin, azlocillin nebo clarithromycin, nebo antacida.

Minimální inhibiční koncentrace (MHK) , které jsou

v tabulce 2 příkladně uvedené pro některé ze sloučenin podle předloženého vynálezu ve srovnání s ciprofloxacinem, byly stanoveny v agarovém zředovacím testu na Columbia-Agaru, popřípadě Basis 2 Agar (oxoid) s 10 % lysované koňské krve buď při pH 7 nebo pH 5 s 1 g/l močoviny. Zkoušené substance se testují v replikačních miskách, které obsahují vždy ve dvojnásobném zředění klesající koncentraci účinné látky. Pro zaočkování se používají čerstvé *Helio-bacter*-kultury z kapalně kultury nebo suspence zárodků z agarových ploten. Začkované agarové plotny se pěstují při teplotě 37 °C v atmosféře s 5 až 10 % oxidu uhličitého po dobu 48 až 72 hodin. Zjištěná hodnota MHK (mg/l) udává nejnižší koncentraci účinné látky, při které není prostým okem patrný žádný růst. Byly použity následující isoláty *Helio-bacter* : *H. felis* ATCC 49 179 , *H. pylori* NCTC 11 637 , *H. pylori* klinický isolát 008 .

T a b u l k a 2

Hodnoty MHK (mg/l) některých sloučenin podle předloženého
vynálezu (agarový zředovací test)

Př.	MHK (mg/l)	
	H. pylori 008	H. pylori 11637
1A	0,06	n.d.
2	0,06	n.d.
4	0,25	0,06
6	0,06	0,06
8	0,06	0,06
13	0,125	0,06
Ciprofloxacin	0,125	0,125

Pro pokusy na zvířecím modelu se samičí Swiss myši (o stáří 8 až 12 týdnů, chov SPF) krmí komerčním krmivem a vodou. Pro kolonisaci se použije definovaný kmen *Helicobacter felis* (ATCC 49179). Bakterie se aplikují jako suspence (0,1 ml s 10^8 až 10^9 bakterií) čtyřikrát v průběhu 7 týdnů jícnovou sondou. Alternativně k tomu se pro infekci použijí také žaludeční homogenáty dříve infikovaných myší.

3 až 5 dnů po etablování infekce začíná ošetření zkoušenými preparáty. Jako první úspěch ošetření je určena redukce zárodků jako "clearance" 24 hodin po posledním ošetření (například 3, 7, 10, 14 dnů; 1 až 3 krát denně). V některých případech byla také zjištěna eradikace zárodků 2 až 4 týdny po konci ošetření. S ohledem na v klinické diagnostice používaný "CLO"-test byl použit urease-test na

mikrotitrové basi. Zkoušeny byly definované žaludeční biopsaty na přeměnu barvy během 24 hodin.

V tabulce 3 je jako příklad překvapivě vysokého in vivo účinku sloučenin podle předloženého vynálezu uveden terapeutický úspěch po sedmidenním ošetření infikovaných myší kyselinou 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové (příklad 1A), jakož i kyselinou 9-fluor-3-methyl-10-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-d,e][1,3,4]-benzoxadiazin-6-karboxylové (příklad 2) ve srovnání s ošetřením ciprofloxacinem: zatímco se s ciprofloxacinem za těchto podmínek pokusu nedosáhlo žádné clearance, činí tato u sloučenin podle předloženého vynálezu 100 %. Desetidenní ošetření myší 2 x 10 mg/kg kyselinou 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou vede dokonce k eradikaci zárodků.

T a b u l k a 3

Výsledek terapie po sedmidenním ošetření infikovaných (*H. felis* ATCC 49179) myší (5 zvířat na skupinu)

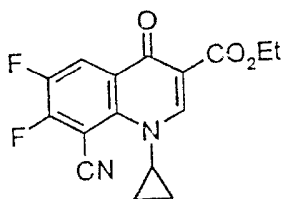
Př.	Dosis [mg/kg]	Clearance	%
1A	2 x 10	5/5	100
2	2 x 10	5/5	100
Ciprofloxacin	2 x 10	0/5	0

Příklady provedení vynálezu

Výroba meziproduktů

P ř í k l a d Z 1

Ethylester kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-karboxylové



a.) Methylester kyseliny 3-brom-2,4,5-trifluor-benzoové

Ke směsi 1460 ml methylalkoholu a 340 g triethylaminu se za chlazení ledem přikape 772 g 3-brom-2,4,5-trifluor-benzoylfluoridu a směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se potom zahustí, získaný zbytek se vyjme do vody a methylenchloridu a vodná fáze se ještě vytřepe methylenchloridem. Po vysušení organické fáze pomocí bezvodého síranu sodného se tato zahustí a za vakua se destiluje. Získá se takto 752,4 g methylesteru kyseliny 3-brom-2,4,5-trifluorbenzoové s teplotou varu 122 °C při 2 kPa .

b.) Methylester kyseliny 3-kyano-2,4,5-trifluor-benzoové

269 g methylesteru kyseliny 3-brom-2,4,5-trifluorbenzoové am 108 g kyanidu měďného se ve 400 ml dimethylformamidu zahřeje během 5 hodin k varu pod zpětným chla-

dičem. Potom se ve vakuu všechny těkavé součásti reakční směsi oddestilují a destilát se potom na koloně frakcionuje. Získá se takto 133 g methylesteru kyseliny 3-kyano-2,4,5-trifluor-benzoové s teplotou varu při 1 Pa 88 až 89 °C .

c.) Kyselina 3-kyano-2,4,5-trifluor-benzoová

Roztok 156 g methylesteru kyseliny 3-kyano-2,4,5-trifluor-benzoové v 960 ml ledové kyseliny octové, 140 ml vody a 69 ml koncentrované kyseliny sírové se zahřívá po dobu 8 hodin k varu pod zpětným chladičem, načež se kyselina octová ve vakuu oddestiluje a získaný zbytek se smísí s vodou. Vzsrážená pevná látka se odsaje, promyje se vodou a vysuší se, přičemž se získá 118,6 g kyseliny 3-kyano-2,4,5-trifluorbenzoové ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 187 až 190 °C .

d.) Chlorid kyseliny 3-kyano-2,4,5-trifluor-benzoové

111 g kyseliny 3-kyano-2,4,5-trifluorbenzoové a 84 g oxalylchloridu se míchá v 930 ml vysušeného methylenchloridu za přídavku několika kapek dimethylformamidu po dobu 5 hodin při teplotě místnosti, načež se methylenchlorid odtáhne a získaný zbytek se destiluje ve vakuu. Získá se takto 117,6 g 3-kyano-2,4-trifluor-benzoylchloridu ve formě žluté olejovité kapaliny.

e.) Ethylester kyseliny 2-(3-kyano-2,4,5-trifluor-benzoyl-3-dimethylaminoakrylové

K roztoku 36,5 g ethylesteru kyseliny akrylové a 26,5 g triethylsminu ve 140 ml toluenu se přikape roztok 55 g chloridu kyseliny 3-kyano-2,4,5-trifluorbenzoové v 50

ml toluenu tak, aby teplota zůstala v rozmezí 50 až 55 °C, načež se směs míchá po dobu 2 hodin při teplotě 50 °C . Reakční směs se potom ve vakuu zahustí a získaný zbytek se bez dalšího zpracování použije v následujícím stupni.

f.) Ethylester kyseliny 2-(3-kyano-2,4,5-trifluor-benzoyl)-3-cyklopropylamino-akrylové

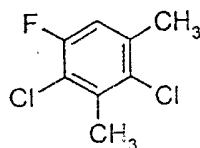
K reakčnímu produktu ze stupně e.) se při teplotě 20 °C přikape 30 g ledové kyseliny octové a potom roztok 15,75 g cyklopropylaminu ve 30 ml toluenu, načež se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 30 °C . Potom se přidá 200 ml vody, míchá se po dobu 15 minut, organická fáze se oddělí a vytřepe se ještě jednou 100 ml vody. Organická fáze se potom vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí. Takto získaný surový produkt se bez dalšího zpracování použije v následujícím stupni.

g.) Ethylester kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové

Reakční produkt ze stupně f.) a 27,6 g uhličitanu draselného se míchá v 80 ml dimethylformamidu po dobu 16 hodin při teplotě místnosti, načež se reakční směs dá do 750 ml ledové vody, pevná látka se oddělí a promyje se 80 ml studeného methylalkoholu. Po usušení se získá 47 g ethylesteru kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové s teplotou tání 209 až 211 °C .

P ř í k l a d Z 2

2,4-dichlor-5-fluor-1,3-dimethylbenzen



a.) Bez rozpouštědla

Do 124 g 3,5-dimethyl-fluorbenzenu se předloží 1 g bezvodého chloridu železitého a přivádí se chlor po dobu asi 4 hodin s rychlostí, při které proběhne reakce. Tato je zprvu poněkud exotermní (vzestup teploty ze 24 °C na 32 °C) a udržuje se chlazením pod 30 °C. Po přivedení 120 g chloru vsázka ztuhne. Podle analýsy plynovou chromatografií vznikne 33,4 % hmotnostních monochlorsloučeniny, 58,4 % hmotnostních požadovaného produktu a 5 % hmotnostních přechlorovaných sloučenin. Chlorovodík se potom odtáhne a reakční směs se destiluje na koloně za vakua vodní vývěvy.

V úkapu se získá při 72 až 74 °C/2,2 kPa 49 g 2-chlor-5-fluor-1,3-dimethylbenzenu. Po mezistupni 5 g přejde při 105 °C/2,2 kPa 75 g 2,4-dichlor-5-fluor-1,3-dimethylbenzenu ; t.t. : 64 až 65 °C.

b.) V 1,2-dichlormethanu

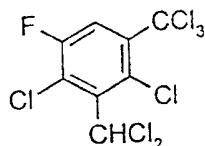
1 kg 3,5-dimethyl-fluorbenzenu a 15 g bezvodého chloridu železitého se předloží do 1 l 1,2-dichlorethanu a zavádí se chlor v takové míře, v jaké probíhá reakce (asi po dobu 4 hodin). Reakce je zprvu exotermní (vzestup teploty ze 24 °C na 32 °C) a teplota se udržuje chlazením pod 32 °C. Po zavedení 1200 g chloru vznikne podle analýsy plynovou chromatografií 4 % hmotnostní monochlorsloučeniny, 81,1 % hmotnostních požadovaného produktu a 13,3 %

hmotnostních přechlorovaných produktů. Po oddestilování rozpouštědla a chlorovodíku se produkt destiluje na koloně za vakua vodní vývěvy.

V úkapu se získá 40 g 2-chlor-5-fluor-1,3-dimethylbenzenu. Po malém množství mezistupně přejde při 127 až 128 °C/5,0 kPa 1115 g 2,4-dichlor-5-fluor-1,3-dimethylbenzenu .

P ř í k l a d Z 3

2,4-dichlor-5-fluor-3-dichlormethyl-1-trichlormethylbenzen



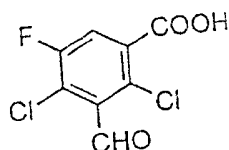
Do fotochlorační aparatury s přívodem chloru a s odvodem chlorovodíku na pračku, jakož i se zdrojem světla v blízkosti přívodní trubky chloru, se předloží 1890 g 2,4-dichlor-5-fluor-1,3-dimethylbenzenu a při teplotě v rozmezí 140 °C až 150 °C se dávákuje chlor. V průběhu 30 hodin se přivede 3850 g chloru. Obsah požadovaného produktu činí podle analýsy plynovou chromatografií 71 % hmotnostních, podíl méně chlorovaných sloučenin činí 27,7 % hmotnostních.

Destilace přes kolonu o délce 60 cm, naplněnou Wilsonovými spirálami, poskytuje úkap 1142 g , který se znovu může použít ve stupni chlorace. Hlavní tok při 160 až 168 °C/20 Pa poskytuje 2200 g 2,4-dichlor-5-fluor-3-dichlormethyl-1-trichlormethylbenzenu s teplotou varu v roz-

mezi 74 až 76 °C . Po krystalisaci vzorku z methylalkoholu činí teplota tání 82 °C až 82 °C .

P ř í k l a d Z 4

Kyselina 2,4-dichlor-5-fluor-3-formyl-benzoová



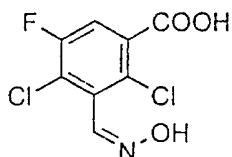
Do míchané aparatury s odvodem plynu se předloží při teplotě 70 °C 2500 ml 95% kyseliny sírové a za míchání se přikape 500 g roztaveného 2,4-dichlor-5-fluor-3-dichlor-methyl-1-trichlormethylbenzenu, přičemž nastane po krátkou dobu vyvíjení chlorovodíku. Dávkuje se po dobu 2 hodin a míchá se až do ukončení vyvíjení plynu. Po ochlazení na teplotu 20 °C se vsázka vnese na 4 kg ledu a vysrážená pevná látka se odsaje. Produkt se potom promyje vodou a usuší.

Výtěžek : 310 g ,

t.t. : 172 až 174 °C .

P ř í k l a d Z 5

Kyselina 2,4-dichlor-5-fluor-3-N-hydroxyiminomethyl-benzoová

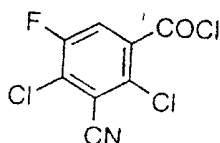


11.08.99

Do míchané aparatury se předloží 80 g hydroxylamoni-
niumchloridu v 500 ml ethylalkoholu, přikape se 200 ml
45% hydroxidu sodného a potom se při teplotě v rozmezí 40
°C až 45 °C přidá 200 g kyseliny 2,4-dichlor-5-fluor-3-
-formyl-benzoové. Reakce je lehce exotermní a směs se míchá
po dobu 5 hodin při teplotě 60 °C. Po ochlazení na tep-
lotu místnosti se přikapáním kyseliny chlorovodíkové nastaví
hodnota pH na < 3, produkt se vyjme do terc.-butyl-met-
hyl-etheru, organická fáze se oddělí a rozpouštědlo se od-
destiluje. Jako zbytek se získá 185 g kyseliny 2,4-di-
chlor-5-fluor-3-N-hydroxyiminomethyl-benzoové.
T.t. : 190 až 194 °C.

P ř í k l a d Z 6

2,4-dichlor-3-kyano-5-fluor-benzoylchlorid

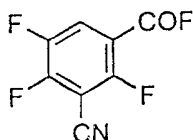


Do míchané aparatury s dávkovacím zařízením a odvodem
plynu přes zpětný chladič do promývačky se předloží 600 ml
thionylchloridu a při teplotě 20 °C se přidává 210 g ky-
seliny 2,4-dichlor-5-fluor-3-N-hydroxyiminomethyl-benzoové
podle toho, jak se vyvíjí chlorovodík a oxid siřičitý. Po
přídavku se reakční směs míchá pod zpětným chladičem až do
ukončení vývinu plynu, načež se destiluje. Při teplotě varu
v rozmezí 142 až 145 °C/1,0 kPa se získá 149 g 2,4-di-
chlor-3-kyano-5-fluor-benzoylchloridu (obsah podle analýsy
plynovou chromatografií 98,1 %).
T.t. : 73 až 75 °C.

11.08.99

P ř í k l a d Z 7

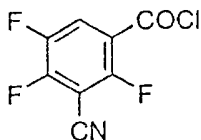
3-kyano-2,4,5-trifluor-benzoylfluorid



50 g fluoridu draselného se suspenduje ve 120 ml tetramethylensulfonu a potom se oddestiluje při 1,5 kPa do sucha. Potom se přidá 50,4 g 2,4-dichlor-3-kyano-5-fluor-benzoylchloridu a za zamezení přístupu vlhkosti se míchá po dobu 12 hodin při vnitřní teplotě 180 °C . Pomocí vakuové destilace se získá 32,9 g 3-kyano-2,4,5-trifluor-benzoylfluoridu s rozmezím teploty varu 98 až 100 °C/1,2 kPa.

P ř í k l a d Z 8

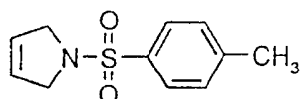
3-kyano-2,4,5-benzoylchlorid



Předloží se 76,6 g 3-kyano-2,4,5-trifluor-benzoylfluoridu společně s 1 g bezvodého chloridu hlinitého a za vývinu plynu se přikapává 25 g chloridu křemičitého. Po ukončení vývinu plynu se destiluje při teplotě 65 °C za vakua. V rozmezí teploty varu 120 až 122 °C/1,4 kPa se získá 73,2 g 3-kyano-2,4,5-trifluor-benzoylchloridu.

P ř í k l a d Z 9

1-(toluen-4-sulfonyl)-pyrrolin



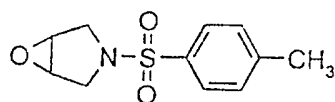
Do dvacetilitrového HC4-kotle s rovinným výbrusem se předloží 2,016 kg (17,6 mol) methansulfonylchloridu ve 12 l dichlormethanu a při vnitřní teplotě -10°C a za silného chlazení ($=34^{\circ}\text{C}$) se v průběhu 30 minut přikape roztok 705 g (8,0 mol) 2-buten-1,4-diolu v 1,944 kg (2,68 l, 19,2 mol) triethylaminu. Získá se takto žlutá suspenze, která se míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě -10°C a potom se smísí se 4 l vody, přičemž teplota se zvýší až na 0°C . Suspenze se dále nechá zahřát na teplotu místnosti, při této teplotě se míchá po dobu 10 minut a potom se převede do třicetilitrové usazovací nádrže. Fáze se oddělí (dobré dělení fází) a vodná fáze se rozmíchá se 2 l dichlormethanu. Spojené dichlormethanové fáze se předloží do předchlazeného dvacetilitrového HC4-kotle a ponechají se při teplotě 0°C .

Do dalšího dvacetilitrového HC4-kotle s destilačním můstkem se předloží 1,37 kg (8,0 mol) amidu kyseliny toluensulfonové v 6 l toluenu, smísí se se 3,2 kg 45% hydroxidu sodného, 0,8 l vody a 130,5 g tetrabutylamoniumhydrogensulfátu, reakční směs se zahřeje na maximální vnitřní teplotu 40°C a zavede se vakuum. Potom se v průběhu 1,5 hodiny přikape dříve získaný dichlormethanový roztok

(15,2 l) a při tom dichlormethan za tlaku 45,0 kPa oddestiluje (teplota lázně 60 °C). Během destilace se vytváří pěna. Na konci přidávání se vyskytuje roztok při vnitřní teplotě 33 až 40 °C. Po ukončení přidavku se oddestiluje další dichlormethan, až přejde prakticky do destilátu (doba asi 85 minut; vnitřní teplota 40 °C při teplotě lázně 60 °C na konci). Obsah kotle se převede do usazovací nádrže a kotel se promyje 5 l vody a 2 l toluenu při teplotě 50 °C. Před oddělováním fází se podíly pevné látky v mezifázi odsají a promyjí se 0,5 l toluenu. Organická fáze se rozmíchá se 2,4 l vody, oddělí se a na rotační odparce se odpaří do sucha. Získaný pevný zbytek (1758 g) se při teplotě lázně 50 °C suspenduje v 1,6 l methylalkoholu, suspenze se převede do desetilitrové baňky a kotel se promyje 2,4 l diisopropyletheru. Zahřeje se na teplotu varu pod zpětným chladičem (59 °C) a míchá se po dobu 30 minut při této teplotě. Suspense se potom ochladí na teplotu 0 °C, míchá se po dobu jedné hodiny při této teplotě, odsaje se a promyje se 0,8 l studené směsi methylalkoholu a diisopropyletheru (1 : 1,5). Krystalisát se suší pod dusíkovou atmosférou při teplotě 50 °C při 40 kPa. Výtěžek činí 1456 g (81,5 % teorie).

P ř í k l a d Z 10

3-(toluen-4-sulfonyl)-6-oxa-3-azabicyklo[3.1.0]hexan

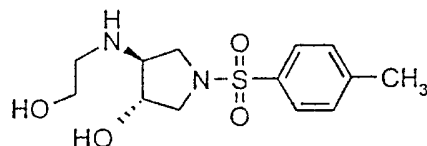


334,5 g (1,5 mol) 1-(toluen-4-sulfonyl)-pyrrolinu se

rozpustí v 1,5 l dichlormethanu při teplotě místnosti a v průběhu 15 minut se smísí se suspensí 408 g (asi 1,65 až 1,77 mol) 70 až 75% kyseliny m-chlorperbenzoové v 900 ml dichlormethanu (ochladí se při výrobě). Reakční směs se zahřívá po dobu 16 hodin pod zpětným chladičem (test na peroxid pomocí papírku KJ/škrob vykazuje ještě obsah peroxidu) , suspence se ochladí na teplotu 5 °C , vysrážená kyselina m-chlorbenzoová se odsaje a promyje se 300 ml dichlormethanu (peroxidový test se sraženinou : negativní; sraženina se odstraní). Filtrát se pro rozklad přebytečného peroxidu dvakrát promyje vždy 300 ml 10% roztoku siřičitanu sodného (test na peroxid je nyní negativní) , extrahuje se nasyceným roztokem hydrogenuhlitanu sodného, promyje se vodou, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se asi na čtvrtinu objemu. Opětný test na peroxidy je negativní. Směs se zahustí a získaný pevný zbytek se za chlazení ledem rozmíchá se 400 ml isopropylalkoholu, sraženina se odsaje a při teplotě 70 °C se ve vakuu usuší. Výtěžek : 295 g (82,3 % teorie)
T.t. : 136 až 139 °C ,
DC (dichlormethan/methylalkohol 98 : 2) : 1 HK (jodová komora).

P ř í k l a d Z 11

Trans-3-hydroxy-4-(2-hydroxy-ethylamino)-1-(toluen-4-sulfonyl)-pyrrolidin

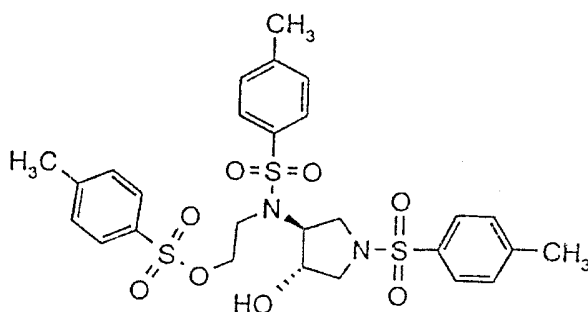


643,7 g (2,65 mol) 3-(toluen-4-sulfonyl)-6-oxa-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu se vaří s 318,5 ml ethanolaminu ve 4 ml isopropylalkoholu po dobu 16 hodin pod zpětným chladičem. Po kontrole chromatografií na tenké vrstvě se přidá dalších 35,1 ml (celkem 5,86 mol) ethanolaminu a znovu se přes noc vaří. Vsázka se potom za horka odsaje a filtrát se na rotační odparce zahustí na objem 3,5 l. Po zaočkování a míchání při teplotě místnosti se přidá 3,5 l diisopropyletheru a míchá se po dobu 6 hodin při teplotě 0 °C. Vypadlý krystalisát se odsaje, promyje se 250 ml směsí isopropylalkoholu a diisopropyletheru 1 : 1 a dvakrát vždy 300 ml diisopropyletheru a přes noc se suší za vysokého vakua.

Výtěžek : 663,7 g (83 % teorie),
obsah : 96,1 % (plošná % podle HPLC).

P ř í k l a d Z 12

2-[[4-hydroxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yl]-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-ethylester kyseliny trans-toluen-4-sulfonové



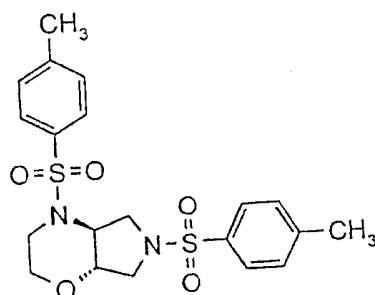
552 g (1,837 mol) trans-3-hydroxy-4-(2-hydroxy-ethylamino)-1-(toluen-4-sulfonyl)-pyrrolidinu se pod argonovou

11.06.99

atmosférou rozpustí v 1,65 l pyridinu a 0,8 l tetrahydrofuranu a při teplotě -10°C se po částech přidá celkem 700 g (3,675 mol) p-toluensulfonylchloridu, načež se vsázka míchá při této teplotě po dobu 16 hodin. Zpracování se provádí přidavkem 4,3 l 18,5% vodné kyseliny chlorovodíkové, dvojnásobnou extrakcí dichlormethanem (3 l, 2 l), promytím spojených organických fází nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (3 l, 2 l), vysušením pomocí bezvodého síranu sodného, odsátím a oddestilováním rozpouštědla ve vakuu. Získaný zbytek se suší přes noc za valua olejové vývěvy a surový se může použít v následující reakci. Získá se takto 1093 g produktu ve formě tvrdé pěnovité látky (obsah [plošná % podle HPLC] : 80 % tris-tosyl-produktu a 13 % tetra-tosyl-produktu; výtěžek viz následující stupeň).

P ř í k l a d Z 13

Rac. trans-5,8-bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyklo[4.3.0]nonan



1092 g surového 2-[[4-hydroxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yl]-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-ethylesteru kyseliny trans-toluen-4-sulfonové se rozpustí v 9,4 l tetrahydrofuranu a při teplotě 0 až 3°C se nechá reagovat s 1,4 l 1,43 M roztoku hydroxidu sodného v methylalkoholu

a po půl hodině při této teplotě se do reakční směsi přidá 2,1 l vody a 430 ml zředěné (2 : 1) kyseliny octové a zaočkuje se dříve izolovanými krystaly 2-[[4-hydroxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yl]-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-ethylesteru kyseliny trans-toluen-4-sulfonové. Suspense se míchá přes noc při teplotě 0 °C až -4 °C , potom se krystaly odsají, dvakrát se promyjí vždy 400 ml studené směsi tetrahydrofuranu a vody (4 : 1) a suší se přes noc při 0,3 kPa při teplotě 50 °C .
 Výtěžek : 503 g bílé krystalické látky (67 % teorie přes dva stupně))
 obsah : 99,7 % (plošná % podle HPLC).

P ř í k l a d Z 14

Preparativní chromatografické dělení racemátu rac. trans-5,8-bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyklo[4.3.0]nonanu

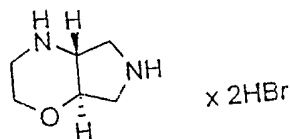
Chromatografie racemátu se provádí při teplotě místnosti na sloupci (vnitřní průměr 75 mm) , naplněném 870 g chirální stacionární fáze (na silikagel vázaný poly(N-met-hakryloyl-L-leucin-d-menthylamid) na basi merkaptomodifikovaného silikagelu polygosilu 100, 10 µm, viz EP-A-0 379 917) při výšce lože asi 38 cm. Detekce se provádí pomocí UV-detektoru při 254 nm. Pro vzorek se použije roztok o koncentraci 100 g rac. trans-5,8-bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyklo[4.3.0]nonanu ve 3000 ml tetrahydrofuranu. Dě-lící cyklus se provádí za následujících podmínek : Za pomo-ci čerpadla se během dvou minut nanáší na sloupec při toku 50 ml/min část roztoku vzorku a současně při toku 50 ml/min čistý n-heptan. Potom se po dobu 18 minut eluuje směsí n-heptan/tetrahydrofuran (3 : 2 objem/objem) , načež následuje během 3 minut při toku 100 ml/min eluce čistým

tetrahydrofuranem a potom eluce směsí n-heptan/tetrahydrofuran (3 : 2 objem/objem). Tento cyklus se několikrát opakuje.

Nejprve eluovaný enantiomer je (1R,6R)-5,8-bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyklo[4.3.0]nonan, který se isoluje zahuštěním. Eluát silněji zadržovaného enantiomeru se ve vakuu zahustí a vysrážený krystalisát se odsaje a usuší. Z dělení 179 g racemátu tímto způsobem se získá 86,1 g (96,2 % teorie) enantiomeru (1S,6S)-5,8-bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyklo[4.3.0]nonanu s čistotou > 99 %.

P ř í k l a d Z 15

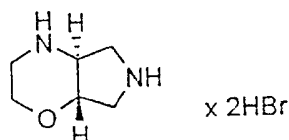
(1R,6R)-2-oxa-5,6-diazabicyklo[4.3.0]nonan-dihydrobromid



38,3 g (87 mmol) (1R,6R)-5,8-bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyklo[4.3.0]nonanu v 500 ml 33% bromovodíku v le-
dové kyselině octové se smísí s 10 g anisolu a zahřívá se
po dobu 4 hodin na teplotu 60 °C (teplota lázně). Reak-
ční směs se nechá stát přes noc, potom se suspence ochladí,
sraženina se odsaje, promyje se 100 ml absolutního ethyl-
alkoholu a při teplotě 70 °C se za vysokého vakua usuší.
Výtěžek : 23,5 g (93 %) bílé pevné látky,
t.t. : 309 až 310 °C (rozklad),
DC (dichlormethan/methylalkohol/17% vodný amoniak 30 : 8 :
1) : 1 HK ,
[α]_D : +0,6° (c = 0,53, H₂O).

P ř í k l a d Z 16

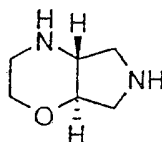
(1S,6S)-2-oxa-5,6-diazabicyklo[4.3.0]nonan-dihydrobromid



Analogicky jako je popsáno v příkladě Z 15 , se získá z (1S,6S)-5,8-bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyklo[4.3.0]nonanu (1S,6S)-2-oxa-5,6-diazabicyklo[4.3.0]nonan-dihydrobromid.

P ř í k l a d Z 17

(1R,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonan



1. Metoda :

5,8 g (20 mmol) (1R,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonan-dihydrobromidu se suspenduje při teplotě místnosti ve 100 ml isopropylalkoholu, smísí se se 2,4 g (42,9 mmol) práškovitého hydroxidu draselného a po dobu asi jedné hodiny se ponechá v ultrazvukové lázni. Suspense se ochladí v ledové lázni, přefiltruje se, nerozpustná sůl se promyje isopropylalkoholem, filtrát se zahustí a destiluje se při teplotě pece 150 až 230 °C a tlaku 70 Pa . Získá

se takto 2,25 g (87,9 % teorie) vazké olejovité látky, která krystalisuje.

$[\alpha]_D$: -21,3 ° ($c = 0,92$, CHCl_3).

Podobně se dá tato reakce provádět v ethylalkoholu.

2. Metoda

Homogenisovaná směs (1R,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo-[4.3.0]nonan-dihydrobromidu a 620 mg (11 mmol) práškovitého hydroxidu draselného se za sucha destiluje při 20 Pa a teplotě pece vzrůstající až na 250 °C . Získá se takto 490 mg (76,6 % teorie) (1R,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo-[4.3.0]nonanu ve formě vazké olejovité látky, která pozvolna krystalisuje.

3. Metoda

100 g vlhkého, předzpracovaného kationtoměniče (Dowex 50WX, H^+ -forma, 100 až 200 mesh, kapacita : 5,1 meq/g za sucha nebo 1,7 meq/ml) se naplní do sloupce, aktivuje se asi 200 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a promyje se 3 l vody do neutrální reakce. Roztok 2,9 g (10 mmol) (1R,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonan-dihydrobromidu v 15 ml vody se nanese na iontoměnič, načež se promyje 2 l vody a eluuje se 1 l asi 1 N roztoku amoniaku. Eluát se ve vakuu zahustí.

Výtěžek : 1,3 g vazké olejovité kapaliny (kvant.),

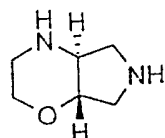
DC (dichlormethan/methylalkohol/17% NH_3 : 30 : 8 : 1) :

1MHK,

GC : 99,6 % (plocha).

P ř í k l a d Z 18

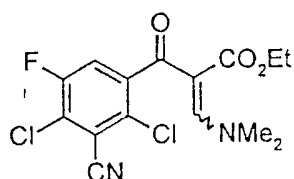
(1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonan



Analogicky jako je popsáno v příkladě Z 17 se vyrobí z (1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonan-dihydrobromidu volná base (1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonan.

P ř í k l a d Z 19

Ethylester kyseliny 2-(2,4-dichlor-3-kyano-5-fluor-benzoyl)-3-dimethylamino-akrylové



1

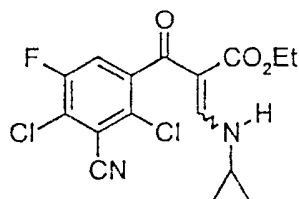
K roztoku 626 g (4,372 mol) ethylesteru kyseliny 3-dimethylaminoakrylové a 591 g (4,572 mol) ethyl-diisopropyl-aminu (Hünigova base) v 1060 ml dichlormethanu se počínaje při teplotě místnosti přikape roztok 1075 g 2,4-dichlor-3-kyano-5-fluor-benzoylchloridu (asi 94%, odpovídá 1010,5 g = 4,00 mol) v 850 ml dichlormethanu. Při tom stoupne teplota na asi 50 až 55 °C (doba přikapávání asi 90 minut). Potom se reakční směs míchá po dobu 2 hodin při teplotě 50 °C a reakční směs se potom bez dalšího zpracová-

11.08.99

ní použije v následujícím stupni.

P ř í k l a d Z 20

Methylester kyseliny 2-(2,4-dichlor-3-kyano-5-fluor-benzo-yl)-3-cyklopropylamino-akrylové

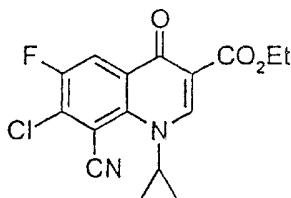


2

K reakční směsi zpředcházejícího stupně se za chlazení při teplotě asi 15 °C přikape 306 g (5,1 mol) ledové kyseliny octové, načež se za dalšího chlazení při asi 10 až 15 °C přikape 267,3 g (4,68 mol) cyklopropylaminu. Ihned potom se reakční směs za chlazení ledem smísí se 1300 ml vody a dobře se míchá po dobu 15 minut. Dichlormethanová fáze se oddělí a použije se bez dalšího zpracování v dalším stupni.

P ř í k l a d Z 21

Ethylester kyseliny 7-chlor-8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové



3

K suspensi 353 g (2,554 mol) uhličitanu draselného v 850 ml N-methylpyrrolidonu, zahřáté na teplotu v rozmezí 60 až 70 °C, se přikape dichlormethanová fáze z předchozího stupně (asi po dobu 90 minut). Během přidavku se současně dichlormethan z reakční směsi oddestilovává. Potom se reakční směs míchá ještě po dobu 5,5 hodiny při teplotě 60 až 70 °C, nechá se ochladit na teplotu 50 °C a za vakua 25 kPa se oddestiluje zbylý dichlormethan. Při teplotě místnosti se potom za chlazení ledem přikape 107 ml 30% kyseliny chlorovodíkové, čímž se upraví hodnota pH na 5 až 6, načež se za chlazení ledem přidá 2200 ml vody. Reakční směs se dobře míchá po dobu 15 minut, pevná látka se potom odsaje, na nuči se dvakrát promyje vždy 1000 ml vody a třikrát vždy 1000 ml ethylalkoholu a potom se usuší ve vakuové sušárně při teplotě 60 °C.

Výtěžek : 1200 g (89,6 % teorie).

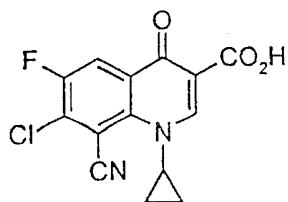
Získaný produkt se může popřípadě ještě čistit tak, že se pevná látka rozmíchá ve 2000 ml ethylalkoholu a míchá se po dobu 30 minut pod zpětným chladičem. Potom se za horka odsaje, promyje se 500 ml ethylalkoholu a ve vakuu se usuší při teplotě 60 °C.

T.t. : 180 až 182 °C.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): d = 1,2 - 1,27 (m; 2H), 1,41 (t; 3H), 1,5 - 1,56 (m; 2H), 4,1 - 4,8 (m; 1H), 4,40 (q; 2H), 8,44 (d; $J=8,2$ Hz; H), 8,64 (s; 1H) ppm.

P ř í k l a d Z 22

Kyselina 7-chlor-8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-
-4-oxo-3-chinolinkarboxylová



4

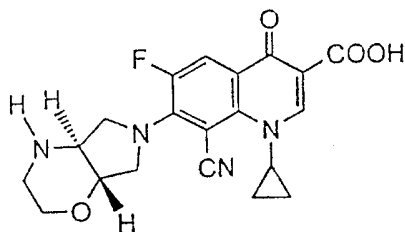
33,8 g (0,1 mol) ethylesteru kyseliny 7-chlor-8-
-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-
karboxylové se zahřívá ve směsi 100 ml kyseliny octové, 20
ml vody a 10 ml koncentrované kyseliny sírové po dobu 3
hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs
vlije do 100 ml ledové vody, vypadlá sraženina se odsaje,
promyje se vodou a ethylalkoholem a při teplotě 60 °C se ve
vakuu usuší.

Výtěžek : 29,6 g (96 % teorie),

t.t. 276 až 277 °C (rozklad).

Výroba účinných látek

P ř í k l a d 1



A) Kyselina 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová

1,00 g (3,26 mmol) kyseliny 7-chlor-8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3 chinolinkarboxylové se míchá s 501 mg (3,91 mmol) (1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanu a 0,9 ml triethylaminu ve 30 ml acetonitrilu po dobu 25 hodin pod argonovou atmosférou při teplotě 40 až 45 °C . Všechny těkavé komponenty se ve vakuu odstraní a získaný zbytek se překrystalisuje z ethylalkoholu.

Výtěžek : 1,22 g (94 %),

t.t. : 294 °C (rozklad).

B) Hydrochlorid kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonan-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové

200 mg (0,63 mmol) ethylesteru kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové se míchá s 97 mg (0,75 mmol) (1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanu a 0,17 ml triethylaminu ve 3 ml acetonitrilu po dobu 2 hodin pod argonovou atmosférou při teplotě v rozmezí 40 až 45 °C . Všechny těkavé komponenty se ve vakuu odstraní, získaný zbytek se smísí s vodou, nerozpustné součásti se odfiltrují a filtrát se extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se oddělí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí. Získaný zbytek se rozpustí v 6 ml tetrahydrofuranu a 2 ml vody a smísí se se 30 mg (0,72 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného. Po šestnáctihodinovém míchání při teplotě místnosti se směs okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou

11.08.99

a vzniklá sraženina se odsaje a usuší.

Výtěžek : 155 mg 57 %),

t.t. : > 300 °C

c) Hydrochlorid kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-
-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-
-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové

1 g (2,5 mmol) kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-
-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-
-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové se suspenduje ve
20 ml vody, suspence se smísí s 10 ml 1 N kyseliny chlo-
rovodíkové a míchá se po dobu 3 hodin při teplotě míst-
nosti. Získaná sraženina se odsaje, promyje se ethylalko-
holem a při teplotě 80 °C se za vysokého vakua usuší.

Výtěžek : 987 mg (90,6 % teorie),

t.t. : 314 až 316 °C (rozklad).

D) Hydrochlorid kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-
-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-
-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové

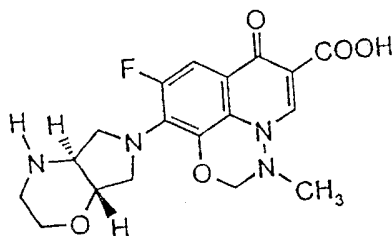
86,4 g (217 mmol) kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-
-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-
-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové se rozpustí při
teplotě místnosti v 963 ml vody a 239 ml 1 N vodného
hydroxidu sodného. Po filtraci a promytí 200 ml vody se
tato směs smísí se 477 ml 1 N vodné kyseliny chlorovodí-
kové a vysrážený krystalisát se při teplotě 95 °C až 100 °C
převede do roztoku. Tento roztok se přes noc chladí, vysrá-
žený krystalisát se odsaje, třikrát se promyje vždy 500 ml
vody a ve vakuu se usuší.

Výtěžek : 90 g (94,7 % teorie),

11.08.99

obsah : > 99 % (plošná % podle HPLC); 99,6 % ee.,
 $[\alpha]_D^{23}$: -112 ° (c = 0,29, 1 N NaOH).

P ř í k l a d 2

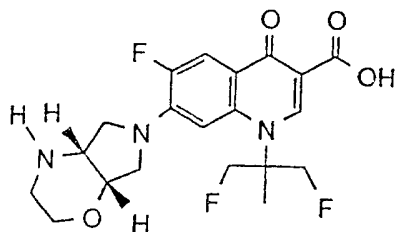


Kyselina 9-fluor-3-methyl-10-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-d,e]-[1,3,4]benzoxadiazin-6-karboxylová

100 mg (0,354 mmol) kyseliny 9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-d,e]-[1,3,4]benzodioxazin-6-karboxylové se zahřívá s 91 mg (0,71 mmol) (1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanu ve 3 ml dimethylsulfoxidu po dobu jedné hodiny pod argonovou atmosférou na teplotu 120 °C. Reakční směs se potom zahustí ve vakuu, získaný zbytek se překrystalisuje z ethylalkoholu a usuší se.

Výtěžek : 106 mg (77 % teorie),
 t.t. : 205 °C (rozklad).

P ř í k l a d 3



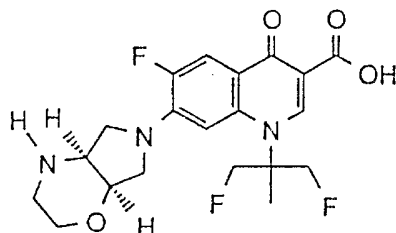
Kyselina 1-(1-fluormethyl-1-methyl-2-fluorethyl)-6-fluor-7-
-[(1S,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl]-1,4-dihydro-
-4-oxo-3-chinolinkarboxylová

Roztok kyseliny 1-(1-fluormethyl-1-methyl-2-fluorethyl)-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové (400 mg, 1,26 mmol) , (1S,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanu (176 mg, 1,39 mmol) a 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu (141 mg, 1,26 mmol) v absolutním acetonitrilu (20 ml) se zahřívá přes noc pod zpětným chladičem. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se vypadlé krystaly odfiltrují a promyjí se acetonitrilem.

Výtěžek : 392 mg (73 % teorie),

t.t. : 245 °C .

P ř í k l a d 4



Kyselina 1-(1-fluormethyl-1-methyl-2-fluorethyl)-6-fluor-7-
-[(1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl]-1,4-dihydro-
-4-oxo-3-chinolinkarboxylová

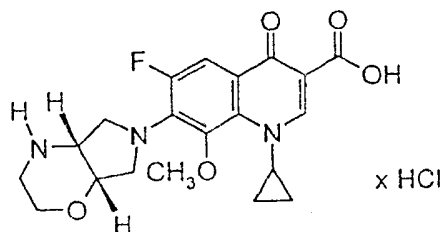
V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je uvedeno v příkladě 3 reakcí s (1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanem.

Výtěžek : 58 % teorie,

11.08.99

t.t. : > 250 °C .

P ř í k l a d 5



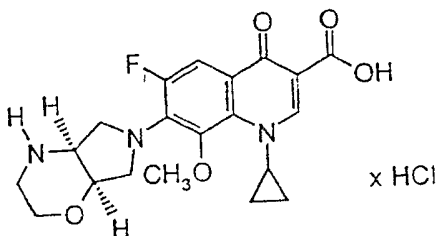
Hydrochlorid kyseliny 1-(cyklopropyl)-6-fluor-8-methoxy-7-
-[(1S,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl]-1,4-dihydro-
4-oxo-3-chinolinkarboxylové

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 3 reakcí s (1S,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanem. Surový produkt se čistí pomocí sloupcové chromatografie (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH, 10 : 5 : 0,5), přičemž produkt se získá ve formě acetátové soli. Po přidavku methylalkoholu a 1 N kyseliny chlorovodíkové a zahuštění roztoku ve vakuu se získá krystalický hydrochlorid.

Výtěžek : 67 % teorie,

t.t. : > 250 °C .

P ř í k l a d 6



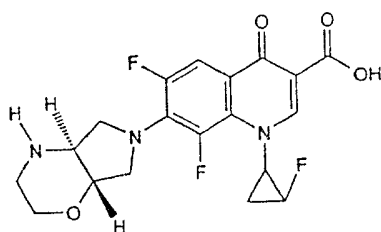
Hydrochlorid kyseliny 1-cyklopropyl-6-fluor--8-methoxy-7-
-[(1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl]-1,4-dihyd-
ro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako
je uvedeno v příkladě 5 reakcí s (1R,6S)-2-oxa-5,8-di-
azabicyklo[4.3.0]nonanem.

Výtěžek : 37 % teorie,

t.t. : > 250 °C .

P ř í k l a d 7



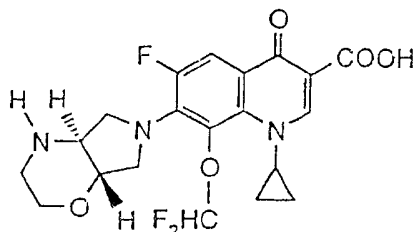
Kyselina 1-(cis-2-fluorocyclopropyl)-6,8-difluor-1,4-dihyd-
ro-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-
-3-chinolinkarboxylová

Směs 3,6 g (12 mmol) kyseliny 1-(cis-2-fluorocyklo-
propyl)-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxy-
lové v 50 ml acetonitrilu a 25 ml dimethylformamidu se
3,36 g (30 mmol) 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu a 3,7 g
(12,8 mmol) dihydrobromidu (1S,6S)-2-oxa-5,8-diaza-
bicyklo[4.3.0]nonanu se zahřívá po dobu jedné hodiny pod
zpětným chladičem. Reakční směs se potom zahustí, získaný
zbytek se smísí s malým množstvím vody a zpracovává se po
dobu 30 minut v ultrazvukové lázni. Nerozpustná sraženina
se odsaje, promyje se vodou a za vysokého vakua se usuší při
teplotě 80 °C .

11.08.99

Výtěžek : 4,2 g (86 % teorie),
t.t. : 274 až 276 °C (rozklad).

P ř í k l a d 8

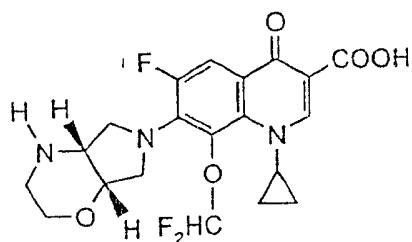


Kyselina 1-cyklopropyl-8-difluormethoxy-6-fluor-1,4-dihydro-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová

Směs 166 mg (0,5 mmol) kyseliny 1-cyklopropyl-8-difluormethoxy-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové v 1,5 ml acetonitrilu a 0,75 ml dimethylformamidu se 73 mg (0,65 mmol) 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu a 100 mg (0,78 mmol) 1S,6S-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanu se zahřívá po dobu jedné hodiny pod zpětným chladičem. Směs se potom zahustí, získaný zbytek se smísí s malým množstvím vody a zpracovává se po dobu 20 minut v ultrazvukové lázni. Nerozpustná sraženina se odsaje, promyje se vodou a při teplotě 80 °C se za vysokého vakua usuší.

Výtěžek : 164 mg (75 % teorie),
t.t. : 209 až 211 °C (rozklad),
[α]_D²⁵ = -250 ° (c = 0,25, DMF).

P ř í k l a d 9

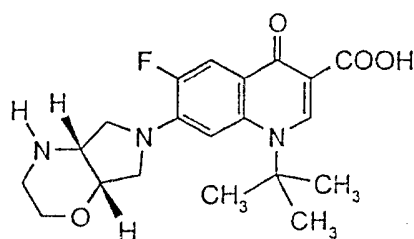


Analogicky jako je popsáno v příkladě 8 se získá kyselina 1-cyklopropyl-8-difluormethoxy-6-fluor-1,4-dihydro-7-((1S,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl-4-oxo-3-chinolinkarboxylová.

T.t. : 181 až 182 °C (rozklad),

$[\alpha]_D^{25} = -23^\circ$ (c = 0,25, DMF).

P ř í k l a d 10

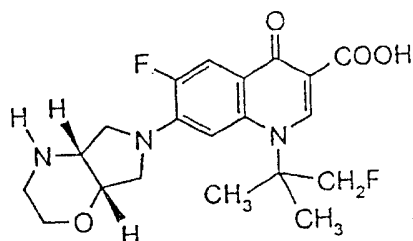


Analogicky jako je popsáno v příkladě 8 se získá kyselina terc-butyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-((1S,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl-4-oxo-3-chinolinkarboxylová.

T.t. : 224 až 226 °C (rozklad),

$[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$ (c = 0,25, DMF).

P ř í k l a d 11

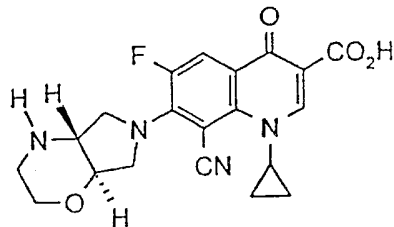


Analogicky jako je popsáno v příkladě 8 se získá kyselina 6-fluor-1-(fluor-terc.-butyl)-1,4-dihydro-7-((1S,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová.

T.t. : 243 až 244 °C (rozklad),

$[\alpha]_D^{25} = +71^\circ$ (c = 0,25, DMF).

P ř í k l a d 12



A) Kyselina 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1R,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová

1. Metoda

310 mg (1 mmol) kyseliny 7-chlor-8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové se

zahřívá se 300 mg (1,05 mmol) (1R,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonan-dihydrobromidu a 610 mg (6 mmol) triethylaminu ve směsi ze 4 ml acetonitrilu a 2 ml dimethylformamidu po dobu jedné hodiny pod zpětným chladičem. Podle DC a HPLC již není prokazatelná žádná kyselina 7-chlor-8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová. Směs se potom pro krystalisaci umístí přes noc do chladničky, sraženina se odsaje, promyje se vodou a při teplotě 80 °C se za vysokého vakua usuší.

Výtěžek : 335 mg (84 %),

t.t. : 295 až 296 °C (rozklad).

2. Metoda

920 mg (3 mmol) kyseliny 7-chlor-8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové se míchá se 480 mg (3,75 mmol) (1R,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanu a 0,9 ml triethylaminu ve 25 ml acetonitrilu pod dusíkovou atmosférou po dobu 4 hodin při teplotě 45 °C. Po přidavku dalších 0,5 ml triethylaminu se míchá ještě po dobu 16 hodin při teplotě 60 °C, suspence se ochladí v ledové lázni, sraženina se odsaje, promyje se ethylalkoholem a při teplotě 70 °C se ve vakuu usuší.

Výtěžek : 1,05 g (88 % teorie),

t.t. : 294 °C (rozklad),

$[\alpha]_D^{25} = +103^\circ$ (c = 0,33, 1 N NaOH),

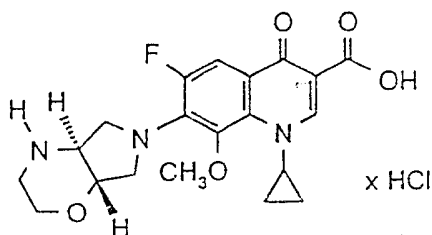
HPLC : 99,9 % (plocha).

B) Kyselina 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1R,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová, hydrochlorid

Analogicky jako je popsáno v příkladě 1 C se nechá

reagovat kyselina 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1R,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová s kyselinou chlorovodíkovou.

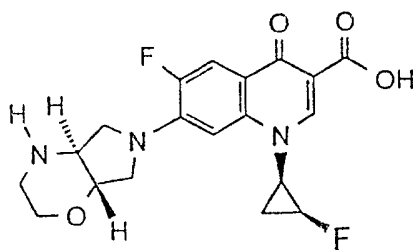
P ř í k l a d 13



Hydrochlorid kyseliny 1-cyklopropyl-6-fluor-8-methoxy-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonan-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolinkarboxylové

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 5 reakcí s (1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanem. Surový produkt se čistí pomocí sloupcové chromatografie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$, 10 : 5 : 0,5), přičemž produkt vypadává jako acetátová sůl. Po přidavku methylalkoholu a 1 N kyseliny chlorovodíkové a zahuštění roztoku ve vakuu se získá hydrochlorid v krystalické formě. T.t. : $> 250^\circ\text{C}$.

P ř í k l a d 14



11.08.99

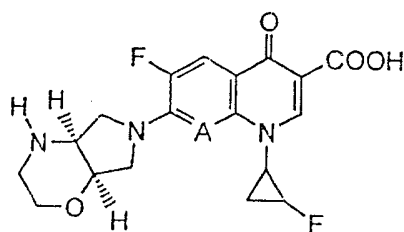
Kyselina 6-fluor-1-((1R,2S)-2-fluorcyklopropyl)-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonan-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 8 reakcí kyseliny 6,7-difluor-1-((1R,2S)-2-fluorcyklopropyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové s (1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanem.

T.t. : > 250 °C .

P ř í k l a d 15 až 21

Analogicky jako je popsáno v příkladě 8 , získají se za použití (1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanu následující sloučeniny, které byly izolovány rozpuštěním v polokoncentrované kyselině chlorovodíkové, odpařením a zpracováním s ethylalkoholem jako hydrochloridy :



P ř í k l a d 15

Kyselina 6-fluor-1-(cis-2-fluorcyklopropyl)-1,4-dihydro-7-((1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová (A = CH),
t.t. : 236 až 238 °C (rozklad);

P ř í k l a d 16

Hydrochlorid kyseliny 6,8-difluor-1-(cis-2-fluorcyklopropyl)-1,4-dihydro-7-((1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylové (A = CF; x HCl),
t.t. : 275 až 280 °C (rozklad);

P ř í k l a d 17

Hydrochlorid kyseliny 8-chlor-6-fluor-1-(cis-2-fluorcyklopropyl)-1,4-dihydro-7-((1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylové (A = CCl; x HCl),
t.t. : 210 až 215 °C (rozklad);

P ř í k l a d 18

Hydrochlorid kyseliny 6-fluor-1-(cis-2-fluorcyklopropyl)-1,4-dihydro-7-((1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-1,8-nafthyridin-3-karboxylové (A = N; x HCl),
t.t. : 281 až 284 °C (rozklad);

P ř í k l a d 19

Kyselina 6-fluor-1-(trans-2-fluorcyklopropyl)-1,4-dihydro-7-((1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová (A = CH),
t.t. : 270 až 274 °C (rozklad);

11.08.99

P ř í k l a d 20

Kyselina 8-chlor-6-fluor-1-(trans-2-fluorcyklopropyl)-1,4-dihydro-7-((1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová (A = CCl),
t.t. : 160 až 164 °C (rozklad);

P ř í k l a d 21

Kyselina 6-fluor-1-(trans-2-fluorcyklopropyl)-1,4-dihydro-7-((1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-1,8-nafthyridin-3-karboxylová (A = N),
t.t. : 310 až 314 °C (rozklad).

25.10.99

skupinu, methoxyskupinu, difluormethoxyskupinu nebo kyanoskupinu, nebo také může společně s R^1 tvořit můstek struktury $-^*O-CH_2-CH-CH_3$ nebo $-^*O-CH_2-N-CH_3$, přičemž atom, označený *, je spojený s uhlíkovým atomem skupiny A,

R^4 značí vodíkový atom, benzylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methylovou skupinu nebo zbytky struktur $-CH=CH-COOR^5$, $-CH_2CH_2COOR^5$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2COCH_3$ a $-CH_2COCH_3$, ve kterých

R^5 značí methylovou nebo ethylovou skupinu a

R^6 značí vodíkový atom, aminoskupinu, hydroxyskupinu, methylovou skupinu nebo atom halogenu,

ve formě racemátů, směsí diastereomerů nebo jako enantiomerně nebo diastereomerně čistých sloučenin, jejich farmaceuticky použitelných hydrátů a/nebo solí, pro výrobu léčiv pro terapii infekcí *Helicobacter pylori* a jím asociovaných gastroduodenálních onemocnění.

2. Použití podle nároku 1,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použijí deriváty obecného vzorce I, ve kterém

R^1 značí terc.-butylovou skupinu, popřípadě jednou nebo dvakrát substituovanou atomem fluoru nebo cyklopropylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem fluoru,

R^2 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-

25.10.99

-methylovou skupinu,

A značí skupinu $C-R^3$, přičemž

R^3 značí vodíkový atom, atom fluoru, methoxyskupinu, difluormethoxyskupinu nebo kyanoskupinu, nebo také může společně s R^1 tvořit můstek struktury $-^*O-CH_2-CH-CH_3$ nebo $-^*O-CH_2-N-CH_3$, přičemž atom, označený *, je spojený s uhlíkovým atomem skupiny A,

R^4 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo zbytky struktur $-CH_2CH_2COOR^5$, $-CH_2CH_2CN$ a $-CH_2COCH_3$, ve kterých

R^5 značí methylovou nebo ethylovou skupinu a

R^6 značí vodíkový atom, aminoskupinu nebo methylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky použitelných hydrátů a/nebo solí, pro výrobu léčiv pro terapii infekcí *Helicobacter pylori* a jím asociovaných gastroduodenálních onemocnění.

3. Použití podle nároku 1,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použijí deriváty obecného vzorce I, ve kterém

R^1 značí terc.-butylovou skupinu, popřípadě jednou nebo dvakrát substituovanou atomem fluoru nebo cyklopropylovou skupinu,

R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

A značí skupinu $C-R^3$, přičemž

R^3 značí vodíkový atom, methoxyskupinu, difluor-methoxyskupinu nebo kyanoskupinu, nebo také může společně s R^1 tvořit můstek struktury
 $-*O-CH_2-CH-CH_3$ nebo $-*O-CH_2-N-CH_3$, přičemž atom, označený * , je spojený s uhlíkovým atomem skupiny A ,

R^4 značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu a

R^6 značí vodíkový atom,

a jejich farmaceuticky použitelných hydrátů a/nebo solí, pro výrobu léčiv pro terapii infekcí *Helicobacter pylori* a jím asociovaných gastroduodenálních onemocnění.

4. Použití diastereomerně čistých a enantiomerně čistých derivátů podle nároků 1 až 3 pro výrobu léčiv pro terapii infekcí *Helicobacter pylori* a jím asociovaných gastroduodenálních onemocnění.

5. Použití kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové a jejích farmaceuticky přijatelných hydrátů a/nebo solí pro výrobu léčiv pro terapii infekcí *Helicobacter pylori* a jím asociovaných gastroduodenálních onemocnění.

6. Diastereoisomerně čisté a enantiomerně čisté sloučeniny ze skupiny zahrnující
 kyselinu 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-(2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarbo-

11.08.99

xylovou a

kyselinu 1-cyklopropyl-8-difluormethoxy-6-fluor-1,4-dihydro-7-(2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou

a jejich farmaceuticky použitelné hydráty a/nebo soli.

7. Kyselina 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová a její farmaceuticky použitelné hydráty a/nebo soli.

8. Použití kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové a jejích farmaceuticky použitelných hydrátů a/nebo solí pro výrobu léčiv.

9. Léčiva, obsahující kyselinu 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou a její farmaceuticky použitelné hydráty a/nebo soli .