



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 28 952 T2** 2007.01.11

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 121 355 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 28 952.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/07766**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 950 730.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/021952**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.10.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **20.04.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.08.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **14.12.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.01.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 401/12** (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 455/02 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9822440 14.10.1998 GB

(73) Patentinhaber:

**SmithKline Beecham plc, Brentford, Middlesex,
GB**

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**DAVIES, Thomas,, David, Harlow, Essex CM19
5AW, GB; MARKWELL, Edward,, Roger, Harlow,
Essex CM19 5AW, GB; PEARSON, David,, Neil,
Harlow, Essex CM19 5AW, GB; TAKLE, Kenneth,,
Andrew, Harlow, Essex CM19 5AW, GB**

(54) Bezeichnung: **CHINOLIN-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTIBAKTERIELLE WIRKSTOFFE**

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

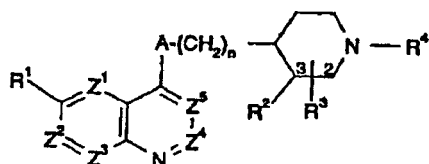
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft neue Medikamente, die neue antibakterielle Verbindungen und Zusammensetzungen sind.

[0002] JP04095071 offenbart Piperidylcarbaminsäurederivate zur Behandlung von Demenz durch Besserung der Gedächtnisstörung. Chemical abstracts Bd. 71 S.101730j (1969) offenbart Chinolincarbamatderivate und deren Verwendung als antibakterielle und fungizide Verbindungen und WO-A-9937635 offenbart Chinolinderivate und deren Verwendung als antibakterielle Wirkstoffe.

[0003] Diese Erfindung stellt eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon bereit:



(I)

wobei:

einer der Reste Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 und Z^5 N oder CR^{1a} darstellt und die verbleibenden Reste CH darstellen;

R^1 ausgewählt ist aus Hydroxy; (C_{1-6}) -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit (C_{1-6}) -Alkoxy, Amino, Piperidyl, Guanidino oder Amidino, welches gegebenenfalls mit einem oder zwei (C_{1-6}) -Alkyl-, Acyl- oder (C_{1-6}) -Alkylsulfonylresten N-substituiert ist, NH_2CO , Hydroxy, Thiol, (C_{1-6}) -Alkylthio, Heterocyclythio, Heterocyclyloxy, Arylthio, Aryloxy, Acylthio, Acyloxy oder (C_{1-6}) -Alkylsulfonyloxy; (C_{1-6}) -Alkoxy-substituiertem (C_{1-6}) -Alkyl; Halogen; (C_{1-6}) -Alkyl; (C_{1-6}) -Alkylthio; Nitro; Trifluormethyl; Azido; Acyl; Acyloxy; Acylthio; (C_{1-6}) -Alkylsulfonyl; (C_{1-6}) -Alkylsulfoxid; Arylsulfonyl; Arylsulfoxid oder einer Amino-, Piperidyl-, Guanidino- oder Amidinogruppe, welche gegebenenfalls mit einem oder zwei (C_{1-6}) -Alkyl-, Acyl- oder (C_{1-6}) -Alkylsulfonylresten N-substituiert ist, oder wenn einer der Reste Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 und Z^5 N darstellt, R^1 stattdessen ein Wasserstoffatom sein kann;

R^{1a} ausgewählt ist aus einem Wasserstoffatom und den wie oben für R^1 angegebenen Resten;

entweder R^2 ein Wasserstoffatom darstellt und

R^3 sich in der 2- oder 3-Position befindet und ein Wasserstoffatom oder (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{2-6}) -Alkenyl darstellt, welches gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus:

Thiol; Halogen; (C_{1-6}) -Alkylthio; Trifluormethyl; Azido; (C_{1-6}) -Alkoxy-carbonyl; (C_{1-6}) -Alkyl-carbonyl; (C_{2-6}) -Alkenyloxycarbonyl; (C_{2-6}) -Alkenyl-carbonyl; einer gegebenenfalls mit (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{2-6}) -Alkenyl, (C_{1-6}) -Alkoxy-carbonyl, (C_{1-6}) -Alkyl-carbonyl, (C_{2-6}) -Alkenyloxycarbonyl, (C_{2-6}) -Alkenyl-carbonyl oder Aminocarbonyl, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls mit (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{2-6}) -Alkenyl, (C_{1-6}) -Alkyl-carbonyl oder (C_{2-6}) -Alkenyl-carbonyl substituiert ist, substituierten Hydroxygruppe; einer gegebenenfalls mit (C_{1-6}) -Alkoxy-carbonyl, (C_{1-6}) -Alkyl-carbonyl, (C_{2-6}) -Alkenyloxycarbonyl, (C_{2-6}) -Alkenyl-carbonyl, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{2-6}) -Alkenyl, (C_{1-6}) -Alkylsulfonyl, (C_{2-6}) -Alkenylsulfonyl oder Aminocarbonyl, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls mit (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{2-6}) -Alkenyl substituiert ist, mono- oder disubstituierten Aminogruppe; Aminocarbonyl, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls mit (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{2-6}) -Alkenyl, (C_{1-6}) -Alkoxy-carbonyl, (C_{1-6}) -Alkyl-carbonyl, (C_{2-6}) -Alkenyloxycarbonyl oder (C_{2-6}) -Alkenyl-carbonyl mono- oder disubstituiert ist; Oxo; (C_{1-6}) -Alkylsulfonyl; (C_{2-6}) -Alkenylsulfonyl; oder (C_{1-6}) -Aminosulfonyl, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls mit (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{2-6}) -Alkenyl substituiert ist; oder wenn R^3 sich in der 2-Position befindet, R^3 mit R^4 einen C_{3-5} -Alkylenrest bilden kann, welcher gegebenenfalls mit einem Rest R^5 substituiert ist, ausgewählt aus:

(C_{3-12}) -Alkyl; Hydroxy (C_{3-12}) alkyl; (C_{1-12}) -Alkoxy (C_{3-12}) alkyl; (C_{1-12}) -Alkanoyloxy (C_{3-12}) alkyl; (C_{3-6}) -Cycloalkyl (C_{3-12}) alkyl; Hydroxy-, (C_{1-12}) -Alkoxy- oder (C_{1-12}) -alkanoyloxy- (C_{3-6}) cycloalkyl (C_{3-12}) alkyl; Cyano (C_{3-12}) alkyl; (C_{2-12}) -Alkenyl; (C_{2-12}) -Alkinyl; Tetrahydrofuryl; Mono- oder Di- (C_{1-12}) alkylamino (C_{3-12}) alkyl; Acylamino (C_{3-12}) alkyl; (C_{1-12}) -Alkyl- oder Acylaminocarbonyl (C_{3-12}) alkyl; Mono- oder Di- (C_{1-12}) alkylamino(hydroxy) (C_{3-12}) alkyl; gegebenenfalls substituiertem Phenyl (C_{1-2}) alkyl, Phenoxy (C_{1-2}) alkyl oder Phenyl(hydroxy) (C_{1-2}) alkyl; gegebenenfalls substituiertem Diphenyl (C_{1-2}) alkyl; gegebenenfalls substituiertem Phenyl (C_{2-3}) alkenyl; gegebenenfalls substituiertem Benzoyl oder Benzoylmethyl; gegebenenfalls substituiertem Heteroaryl- (C_{1-2}) alkyl; und gegebenenfalls substituiertem Heteroaroyl oder Heteroaroylmethyl;

oder R^3 sich in der 3-Position befindet und R^2 und R^3 zusammen ein zweiwertiger Rest

$=CR^5R^6$
sind, wobei

R^{5^1}

und

 R^{6^1}

unabhängig ausgewählt sind aus H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₂₋₆)-Alkenyl, Aryl(C₁₋₆)alkyl und Aryl(C₂₋₆)alkenyl, wobei jeder Alkyl- oder Alkenylrest gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus den oben für R³ aufgeführten Substituenten, substituiert ist;

R⁴ einen Rest mit R³ wie oben definiert bildet oder einen Rest -CH₂-R⁵ darstellt, in welchem R⁵ wie vorstehend definiert ist;

n gleich 0, 1 oder 2 ist; und

A NHC(O)NH oder NHC(O)O darstellt,

wobei

„heterocyclisch“ ein gegebenenfalls substituierter aromatischer oder nicht-aromatischer, einfacher oder kondensierter Ring ist, welcher bis zu vier Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, in jedem Ring enthält, und 4 bis 7 Ringatome aufweist, wobei die Ringe unsubstituiert oder mit bis zu drei Resten substituiert sein können, ausgewählt aus Amino-, Halogen-, (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₁₋₆)-Alkoxy-, Halogen(C₁₋₆)alkyl-, Hydroxy-, Carboxy-, Carboxysalz-, (C₁₋₆)-Alkoxycarbonyl-, (C₁₋₆)-Alkoxycarbonyl(C₁₋₆)alkyl-, Aryl- und Oxo-resten, und wobei jede beliebige Aminogruppe, welche Teil eines einfachen oder kondensierten nichtaromatischen heterocyclischen Rings wie oben definiert ist, gegebenenfalls mit (C₁₋₆)-Alkyl substituiert ist, welches gegebenenfalls mit Hydroxy-, (C₁₋₆)-Alkoxy-, Thiol-, (C₁₋₆)-Alkylthio-, Halogen- oder Trifluormethyl-, Acyl- und (C₁₋₆)-Alkylsulfonylresten substituiert ist;

„Aryl“ gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Naphthyl ist,

das gegebenenfalls substituierte Phenyl oder Naphthyl gegebenenfalls mit bis zu fünf Resten, ausgewählt aus Halogen-, Mercapto-, (C₁₋₆)-Alkyl-, Phenyl-, (C₁₋₆)-Alkoxy-, Hydroxy(C₁₋₆)alkyl-, Mercapto(C₁₋₆)alkyl-, Halogen(C₁₋₆)alkyl-, Hydroxy-, gegebenenfalls substituierten Amino-, Nitro-, Carboxy-, (C₁₋₆)-Alkylcarbonyloxy-, (C₁₋₆)-Alkoxycarbonyl-, Formyl- und (C₁₋₆)-Alkylcarbonylresten, substituiert ist;

„Acyl“ (C₁₋₆)-Alkoxycarbonyl, Formyl oder (C₁₋₆)-Alkylcarbonyl darstellt.

[0004] In einer Ausführungsform stellt die Erfindung Verbindungen der Formel (I) bereit, in denen R¹ und R^{1a} aus den oben aufgeführten Resten, außer Trifluormethyl, ausgewählt sind.

[0005] Die Erfindung stellt auch ein Verfahren der Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Säugern, insbesondere bei Menschen, bereit, wobei das Verfahren die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon an einen Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf, umfasst.

[0006] Die Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Säugern bereit.

[0007] Die Erfindung stellt auch ein Arzneimittel zur Verwendung bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Säugern bereit, welches eine Verbindung der Formel (I), oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

[0008] Vorzugsweise stellen Z¹ bis Z⁵ jeweils CH dar oder Z¹ ist N und Z² bis Z⁵ stellen jeweils CH dar.

[0009] Wenn R¹ oder R^{1a} ein substituiertes Alkoxy darstellt, ist dieses vorzugsweise (C₁₋₆)-Alkoxy, substituiert mit gegebenenfalls N-substituiertem Amino, Piperidyl, Guanidino oder Amidino, stärker bevorzugt mit Amino oder Guanidino. Geeignete Beispiele für R¹ gleich Alkoxy schließen Methoxy, n-Propyloxy, i-Butyloxy, Aminoethyloxy, Aminopropyloxy, Aminopentyloxy, Guanidinopropyloxy, Piperidin-4-ylmethyloxy oder 2-Aminocarbonylprop-2-oxy ein. Vorzugsweise ist R¹ Methoxy, Amino(C₃₋₅)alkyloxy, Guanidino(C₃₋₅)alkyloxy, Nitro oder Fluor, am meisten bevorzugt Methoxy.

[0010] Vorzugsweise stellt R^{1a} ein Wasserstoffatom dar.

[0011] Vorzugsweise ist n gleich 0.

[0012] Vorzugsweise stellt A NHCONH dar.

[0013] R^3 stellt vorzugsweise ein Wasserstoffatom, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{1-6}) -Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Hydroxy- (C_{1-6}) alkyl dar, stärker bevorzugt Hydroxymethyl oder 1,2-Dihydroxy (C_{2-6}) alkyl, wobei die 2-Hydroxygruppe gegebenenfalls substituiert ist. Bevorzugte Beispiele für R^3 schließen Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl oder 1,2-Dihydroxyethyl ein, wobei die 2-Hydroxygruppe gegebenenfalls mit Alkylcarbonyl oder Aminocarbonyl substituiert ist, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls substituiert ist. Andere geeignete Beispiele für R^3 schließen 2-Hydroxyethyl, 2- oder 3-Hydroxypropyl, Ethyl oder Vinyl ein.

[0014] R^3 befindet sich vorzugsweise in der 3-Position.

[0015] Wenn R^2 und R^3 zusammen einen Rest bilden, ist dieser vorzugsweise $=CHCH_3$.

[0016] Wenn R^3 und R^4 zusammen einen Rest bilden, ist dieser vorzugsweise $-(CH_2)_4-$, welcher gegebenenfalls mit R^5 substituiert ist. Vorzugsweise stellt R^5 an diesem cyclischen Rest (C_{4-9}) -Alkyl, unsubstituiertes Phenyl (C_{1-2}) alkyl oder unsubstituiertes Phenyl (C_{2-3}) alkenyl dar, stärker bevorzugt n-Pentyl oder n-Hexyl, am meisten bevorzugt n-Pentyl.

[0017] Geeignete Reste R^4 schließen n-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Dodecyl, Methoxybutyl, Phenylethyl, Phenylpropyl oder 3-Phenyl-prop-2-en-yl, welche gegebenenfalls am Phenylring substituiert sind, 3-Benzoylpropyl, 4-Benzoylbutyl, 3-Pyridylmethyl, 3-(4-Fluorbenzoyl)propyl, Cyclohexylmethyl, Cyclobutylmethyl, t-Butoxycarbonylaminomethyl und Phenoxyethyl ein.

[0018] Vorzugsweise stellt R^4 (C_{5-10}) -Alkyl, unsubstituiertes Phenyl (C_{2-3}) alkyl oder unsubstituiertes Phenyl (C_{3-4}) alkenyl dar, stärker bevorzugt Hexyl, Heptyl, 5-Methylhexyl, 6-Methyl-heptyl, 3-Phenyl-prop-2-en-yl oder 3-Phenylpropyl, am meisten bevorzugt n-Heptyl.

[0019] Am meisten bevorzugt ist R^5 an den α - und, wo es angebracht ist, β -Positionen unverzweigt.

[0020] Halogen schließt Fluor, Chlor, Brom und Iod ein.

[0021] Jeder heterocyclische Ring weist vorzugsweise 5 oder 6 Ringatome auf. Ein kondensiertes heterocyclisches Ringsystem kann carbocyclische Ringe einschließen und muss nur einen heterocyclischen Ring einschließen. Verbindungen innerhalb der Erfindung, die einen Heterocyclrest enthalten, können in zwei oder mehr tautomeren Formen auftreten, je nach Beschaffenheit des Heterocyclrests; alle derartigen tautomeren Formen sind innerhalb des Umfangs der Erfindung eingeschlossen.

[0022] Beispiele für vorstehend erwähnte aromatische heterocyclische Reste schließen Pyridyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Indolyl, Thienyl, Isoimidazolyl, Thiazolyl, Furanyl, Chinolyl, Imidazolidinyl und Benzothienyl ein.

[0023] Phenyl und Naphthyl können gegebenenfalls mit vorzugsweise bis zu drei Resten, wie definiert, substituiert sein.

[0024] Verbindungen der Formel (I) wobei:

R^3 Hydroxy (C_{1-6}) alkyl oder 1,2-Dihydroxy (C_{2-6}) alkyl darstellt, welche gegebenenfalls an dem/den Hydroxyrest/en wie beansprucht substituiert sind, nachstehend „Verbindungen der Formel (IA)“, sind besonders bevorzugt.

[0025] Die Erfindung stellt auch ein Arzneimittel bereit, welches eine Verbindung der Formel (I), oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

[0026] Manche der erfindungsgemäßen Verbindungen können aus Lösungsmitteln, wie z.B. organischen Lösungsmitteln, kristallisiert oder umkristallisiert werden. In solchen Fällen können Solvate gebildet werden. Diese Erfindung schließt innerhalb ihres Umfangs stöchiometrische Solvate, einschließlich Hydrate, sowie Verbindungen, die variable Mengen an Wasser enthalten, die mit Verfahren, wie z.B. Lyophilisation, hergestellt werden können, ein.

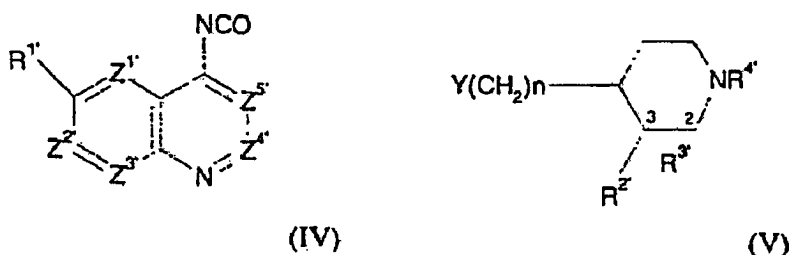
[0027] Da die Verbindungen der Formel (I) in Arzneimitteln verwendet werden sollen, ist ohne weiteres zu verstehen, dass sie jeweils in im Wesentlichen reiner Form bereitgestellt werden, beispielsweise zu mindestens 60% rein, besser geeignet zu mindestens 75% rein und vorzugsweise zu mindestens 85%, besonders zu mindestens 98% rein (% sind auf Gewichtsbasis). Unreine Präparate der Verbindungen können zur Herstellung der in den Arzneimitteln verwendeten reineren Formen verwendet werden; diese weniger reinen Präparate der

Verbindungen sollten mindestens 1%, besser geeignet mindestens 5% und vorzugsweise von 10 bis 59% einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes davon enthalten.

[0028] Pharmazeutisch verträgliche Derivate der vorstehend erwähnten Verbindungen der Formel (I) schließen die freie Base oder deren Säureadditions- oder quartäre Ammoniumsalze ein, beispielsweise deren Salze mit Mineralsäuren, z.B. Salz-, Bromwasserstoff- oder Schwefelsäure, oder organischen Säuren, z.B. Essig-, Fumar- oder Weinsäure. Verbindungen der Formel (I) können auch als das N-Oxid hergestellt werden.

[0029] Bestimmte der vorstehend erwähnten Verbindungen der Formel (I) können in Form von optischen Isomeren vorkommen, z.B. Diastereoisomere und Gemische von Isomeren in allen Verhältnissen, z.B. racemische Gemische. Die Erfindung schließt alle derartigen Formen ein, im Besonderen die reinen Isomeren Formen.

[0030] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon, bereit gestellt, wobei das Verfahren Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (V) umfasst:



wobei Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 und Z^5 , m , n , R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Formel (I) angegebene Bedeutung haben, und YOH oder NH_2 darstellt, wobei $Z^{1'}$ bis $Z^{5'}$ gleich Z^1 bis Z^5 oder darin umwandelbare Reste sind, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ und $R^{4'}$ gleich R^1 , R^2 , R^3 und R^4 oder darin umwandelbare Reste sind, und danach gegebenenfalls oder wenn notwendig Umwandeln von $Z^{1'}$ bis $Z^{5'}$ in Z^1 bis Z^5 , Umwandeln von $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ und $R^{4'}$ in R^1 , R^2 , R^3 und R^4 , ineinander Umwandeln von R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 und Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon.

[0031] Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (IV) und (V) ist eine Standard-Harnstoff- oder Carbatbildungsreaktion, die mit Verfahren durchgeführt wird, welche Fachleuten gut bekannt sind (siehe beispielsweise March, J; Advanced Organic Chemistry, Ausgabe 3 (John Wiley and Sons, 1985)). Das Verfahren wird vorzugsweise in einem polaren, nicht-nukleophilen Lösungsmittel, wie z.B. N,N-Dimethylformamid, ausgeführt.

[0032] $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ und $R^{4'}$ sind vorzugsweise gleich R^1 , R^2 , R^3 und R^4 . $R^{1'}$ stellt vorzugsweise Methoxy dar. $R^{2'}$ stellt vorzugsweise ein Wasserstoffatom dar. $R^{3'}$ ist vorzugsweise gleich R^3 , wie z.B. ein Wasserstoffatom, ein Vinyl- oder ein Carboxyester-haltiger Rest. $R^{4'}$ stellt vorzugsweise H oder eine Schutzgruppe dar.

[0033] Umwandlungen von $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ und $R^{4'}$ und Umwandlungen ineinander von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 sind gebräuchlich. In Verbindungen, die eine gegebenenfalls substituierte Hydroxygruppe enthalten, schließen geeignete herkömmliche Hydroxy-Schutzgruppen, die entfernt werden können, ohne den Rest des Moleküls auseinander zu reißen, Acyl- und Alkylsilylreste ein.

[0034] Beispielsweise ist $R^{1'}$ gleich Methoxy in $R^{1'}$ gleich Hydroxy durch Behandlung mit Lithium und Diphenylphosphin (bei Ireland et. al. (1973) J.Amer.Chem.Soc., 7829, beschriebenes, allgemeines Verfahren) oder HBr umwandelbar. Alkylierung der Hydroxygruppe mit einem geeigneten Alkylderivat, das eine Abgangsgruppe, wie z.B. Halogenid, und einen geschützten Amino-, Piperidyl-, Amidino- oder Guanidinoest oder einen darin umwandelbaren Rest trägt, liefert, nach Umwandlung/Entschützen R^1 gleich (C_{1-6}) -Alkoxy, das mit gegebenenfalls N-substituiertem Amino, Piperidyl, Guanidino oder Amidino substituiert ist.

[0035] Beispiele für $Z^{1'}$ bis $Z^{5'}$ sind Reste $CR^{1a'}$, in denen $R^{1a'}$ einen in R^{1a} umwandelbaren Rest darstellt.

[0036] $R^{3'}$ gleich Alkenyl ist durch Hydroborierung unter Verwendung eines geeigneten Reagens, wie z.B. 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, Epoxidierung und Reduktion oder Oxymercurierung in Hydroxyalkyl umwandelbar.

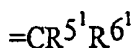
[0037] $R^{3'}$ gleich Carboxylatreste kann durch Reduktion mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie z.B. Li-

thiumaluminiumhydrid, in R^3 gleich Hydroxymethyl umgewandelt werden.

[0038] R^3 gleich 1,2-Dihydroxy kann aus R^3 gleich Alkenyl unter Verwendung von Osmiumtetroxid oder anderen, Fachleuten gut bekannten Reagenzien (siehe Advanced Organic Chemistry (Hrsg. March, J.) (John Wiley and Sons, 1985), S. 732–737 und darin zitierte Lit.), oder Epoxidierung, gefolgt von Hydrolyse (siehe Advanced Organic Chemistry (Hrsg. March, J.) (John Wiley and Sons, 1985), S. 332, 333 und darin zitierte Lit.), hergestellt werden.

[0039] R^3 gleich Vinyl kann durch Standard-Homologisierung, z.B. durch Umwandlung in Hydroxyethyl, gefolgt von Oxidation zum Aldehyd, der danach einer Wittig-Reaktion unterzogen wird, kettenverlängert werden.

[0040] Verbindungen der Formel (I), in denen R^2 und R^3 ein zweiwertiger Rest



sind, kann durch Behandlung einer Verbindung der Formel (I), in der R^3 Alken-1-yl darstellt, mit einer starken Base in einem aprotischen Lösungsmittel hergestellt werden. Geeignete Basen schließen $Ph_2PLi/PhLi$ (wie bei Ireland et. al., J. Amer. Chem. Soc. (1973), 7829, beschrieben), $t-BuLi$ ein und geeignete Lösungsmittel schließen THF und Ether ein.

[0041] Substituenten an R^3 gleich Alkyl oder Alkenyl können mit herkömmlichen Verfahren ineinander umgewandelt werden, beispielsweise kann Hydroxy durch Veresterung, Acylierung oder Veretherung derivatisiert werden. Hydroxygruppen können durch Umwandlung in eine Abgangsgruppe und Substitution mit dem erforderlichen Rest oder Oxidation, wenn es angebracht ist, oder Umsetzung mit einer aktivierten Säure, einem aktivierten Isocyanat oder Alkoxyisocyanat in Halogen, Thiol, Alkylthio, Azido, Alkylcarbonyl, Amino, Aminocarbonyl, Oxo, Alkylsulfonyl, Alkenylsulfonyl oder Aminosulfonyl umgewandelt werden. Primäre und sekundäre Hydroxygruppen können zu einem Aldehyd beziehungsweise Keton oxidiert und mit einem geeigneten Mittel, wie z.B. einem metallorganischen Reagens, alkyliert werden, um einen sekundären oder tertiären Alkohol zu ergeben, wenn es angebracht ist.

[0042] NH wird mit herkömmlichen Mitteln, wie z.B. Alkylierung mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base, Acylierung/Reduktion oder reduktive Alkylierung mit einem Aldehyd, in NR^4 umgewandelt.

[0043] Es ist selbstverständlich, dass unter bestimmten Umständen Umwandlungen ineinander stören können, beispielsweise wird das Piperidin-NH während des Kuppelns der Verbindungen der Formeln (IV) und (V) und während der Umwandlung von R^1 , R^2 oder R^3 Schutz als ein Acylderivat R^4 erfordern.

[0044] Verbindungen der Formeln (IV) und (V) sind bekannte Verbindungen oder analog hergestellt.

[0045] Das Isocyanat der Formel (IV) kann herkömmlich hergestellt werden. Ein 4-Aminoderivat, wie z.B. 4-Aminochinolin und Phosgen oder ein Phosgen-Äquivalent (z.B. Triphosgen) liefern das Isocyanat oder es kann bequemer aus einer 4-Carbonsäure durch eine „Ein-Topf“-Curtius-Reaktion mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) [siehe T. Shiori et al. Chem. Pharm. Bull. 35, 2698–2704 (1987)] hergestellt werden.

[0046] Die 4-Carboxyderivate sind im Handel erhältlich oder können mit herkömmlichen Verfahren zur Herstellung von Carboxy-Heteroaromaten, die Fachleuten gut bekannt sind, hergestellt werden. Beispielsweise können Chinazoline auf Standardwegen hergestellt werden, wie von T.A. Williamson in Heterocyclic Compounds, 6, 324 (1957) Hrsg. R.C. Elderfield, beschrieben. Pyridazine können auf Wegen, analog zu den in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Band 3, Hrsg. A.J. Boulton und A. McKillop beschriebenen, hergestellt werden und Naphthyridine können auf Wegen, analog zu den in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Band 2, Hrsg. A.J. Boulton und A. McKillop beschriebenen, hergestellt werden.

[0047] Die 4-Aminoderivate sind im Handel erhältlich oder können mit herkömmlichen Verfahren aus einem entsprechenden 4-Chlorderivat durch Behandlung mit Ammoniak (O.G. Backeberg et. al., J. Chem Soc., 381, 1942.) oder Propylamin-hydrochlorid (R. Radinov et. al., Synthesis, 886, 1986) hergestellt werden.

[0048] Ein 4-Chlorchinolin wird aus dem entsprechenden Chinolin-4-on durch Umsetzung mit Phosphoroxychlorid ($POCl_3$) oder Phosphorpentachlorid, PCl_5 , hergestellt

[0049] Ein 4-Chlorchinazolin wird aus dem entsprechenden Chinazolin-4-on durch Umsetzung mit Phosphoroxychlorid ($POCl_3$) oder Phosphorpentachlorid, PCl_5 , hergestellt. Ein Chinazolinon und Chinazoline kön-

nen auf Standardwegen hergestellt werden, wie von T.A. Williamson in *Heterocyclic Compounds*, 6, 324 (1957) Hrsg. R.C. Elderfield, beschrieben. Pyridazine können auf Wegen, analog zu den in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Band 3, Hrsg. A.J. Boulton und A. McKillop beschriebenen, hergestellt werden und Naphthyridine können auf Wegen, analog zu den in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Band 2, Hrsg. A.J. Boulton und A. McKillop beschriebenen, hergestellt werden.

[0050] 4-Hydroxy-1,5-naphthyridine können aus 3-Aminopyridinderivaten hergestellt werden durch Umsetzung mit Diethylethoxymethylenmalonat, um das 4-Hydroxy-3-carbonsäureesterderivat herzustellen, mit nachfolgender Hydrolyse zur Säure, gefolgt von thermischer Decarboxylierung in Chinolin (wie beispielsweise für 4-Hydroxy-[1,5]naphthyridin-3-carbonsäure beschrieben, Joe T. Adams et al., *J.Amer.Chem.Soc.*, 1946, 68, 1317). Ein 4-Hydroxy-[1,5]naphthyridin kann durch Erhitzen in Phosphoroxychlorid in das 4-Chlorderivat umgewandelt werden. Ein 4-Amino-1,5-naphthyridin kann aus dem 4-Chlorderivat durch Umsetzung mit n-Propylamin in Pyridin erhalten werden.

[0051] Gleichermaßen können 6-Methoxy-1,5-naphthyridinderivate aus 3-Amino-6-methoxypyridin hergestellt werden.

[0052] 1,5-Naphthyridine können mit anderen Verfahren, die Fachleuten gut bekannt sind, hergestellt werden (für Beispiele siehe P.A. Lowe in „*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*“ Band 2, S.581–627, Hrsg. A.R. Katritzky und C.W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1984).

[0053] Die 4-Hydroxy- und 4-Amino-cinnoline können hergestellt werden, indem man Verfahren, die Fachleuten gut bekannt sind, folgt [siehe A.R. Osborn und K. Schofield, *J. Chem. Soc.* 2100 (1955)]. Beispielsweise wird ein 2-Aminoacetophenon mit Natriumnitrit und Säure diazotiert, um das 4-Hydroxycinnolin herzustellen, mit Umwandlung in Chlor- und Aminoderivate, wie für 1,5-Naphthyridine beschrieben.

[0054] Für Verbindungen der Formel (V), in denen Y NH_2 darstellt, können geeignete Amine aus der entsprechenden Säure oder dem entsprechenden Alkohol (Y stellt CO_2H oder CH_2OH dar) hergestellt werden. In einem ersten Fall kann ein N-geschütztes Piperidin, das einen säuretragenden Substituenten enthält, eine Curtius-Umlagerung erfahren und das intermediäre Isocyanat kann mit Standardverfahren, die Fachleuten gut bekannt sind, in das Amin umgewandelt werden. Beispielsweise kann ein Säure-substituiertes, N-geschütztes Piperidin eine Curtius-Umlagerung erfahren, z.B. auf Behandlung mit Diphenylphosphorylazid und Erwärmen hin, und das intermediäre Isocyanat reagiert in Gegenwart von 2-Trimethylsilylethanol, was das Trimethylsilylcarbamat ergibt (T.L. Capson & C.D. Poulter, *Tetrahedron Letters*, 1984, 25, 3515). Dieses erfährt auf Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid hin Abspaltung, was das 4-Amin-substituierte, N-geschützte Piperidin ergibt.

[0055] In einem zweiten Fall erfährt ein N-geschütztes Piperidin, das einen alkoholtragenden Substituenten enthält, eine Mitsunobu-Reaktion (beispielsweise wie in Mitsunobu, *Synthesis*, (1981), 1 besprochen), beispielsweise mit Succinimid in Gegenwart von Diethylazodicarboxylat und Triphenylphosphin, was das Phthalimidoethylpiperidin ergibt. Entfernung des Phthaloylrests, beispielsweise durch Behandlung mit Methylhydrazin, ergibt das Amin der Formel (V).

[0056] Verbindungen der Formel (V), in denen n gleich 1 oder 2 ist, können durch Homologisierung aus der Verbindung, in der n gleich 0 ist, hergestellt werden, z.B. von einer Verbindung der Formel (V), in der Y gleich CO_2H ist, ausgehend.

[0057] Wo R_3 und R_4 einen Rest, wie z.B. $-(\text{CH}_2)_4-$, bilden, kann die azabicyclische Zwischenstufe der Formel (V) aus dem Keton, wie z.B. 1-Aza-8-(äquatorial)-formyloxy-bicyclo[4,4,0]decan-2-on, hergestellt werden. Dieses Keton kann mit einem Literaturverfahren [H.E. Schoemaker et al. *Tetrahedron*, 34, 163–172 (1978)] hergestellt und mit Natriumhydroxid zu dem 8-Alkohol hydrolisiert werden. Der Alkohol kann danach einer Mitsunobu-Reaktion (Diethylazodicarboxylat/Triphenylphosphin) [z.B. siehe K.Y. Ko et al. *J. Org. Chem.* 51, 5353 (1986)] in Gegenwart von Benzoesäure unterzogen werden, was das 8-axiale Benzoat gibt, welches mit Natriumhydroxid in wässrigem Dioxan zu dem axialen 8-Hydroxyderivat hydrolisiert werden kann. Das Hydroxyl kann mit einem Trimethylsilylest geschützt und danach mit LDA (Lithiumdiisopropylamid) und einem Alkylierungsmittel, wie z.B. einem Halogenalkanderivat, z.B. 1-Brompropan, umgesetzt werden, was das 3-Alkylderivat (Gemisch der axial/äquatorial-Isomere an C-3) ergibt. Reduktion der Lactam-Einheit mit Lithiumaluminiumhydrid ergibt das erforderliche 8-(ax)-Hydroxy-bicyclodecan. Homologe Verbindungen, in denen n gleich 1 oder 2 ist, können auf herkömmlichen Homologisierungswegen, beispielsweise durch Wittig-Reaktion des vorstehenden bicyclischen Ketons, gefolgt von Reduktion des Alkylenprodukts, hergestellt werden.

[0058] Umwandlungen von $R^{1'}$, R^2 , R^3 und $R^{4'}$ können an den Zwischenstufen der Formeln (IV) und (V) vor deren Umsetzung, um die Verbindungen der Formel (I) herzustellen, auf die gleiche Weise ausgeführt werden, wie vorstehend für Umwandlungen nach deren Umsetzung beschrieben.

[0059] Wo eine trans-substituierte Verbindung der Formel (I) erforderlich ist, kann eine transsubstituierte Piperidin-Einheit der Formel (V) aus dem entsprechenden cis-Isomer der Formel (V), das einen R^3 gleich Vinylrest in der 3-Position, mit einem Substituenten, der anschließend durch Erwärmen in Formaldehyd in den erforderlichen Rest $(CH_2)_nY$ umgewandelt werden kann, aufweist, hergestellt werden.

[0060] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel schließen diejenigen ein, die in für orale, topische oder parenterale Verwendung angepasster Form vorliegen, und können zur Behandlung von bakterieller Infektion bei Säugern, einschließlich Menschen, verwendet werden.

[0061] Die erfindungsgemäßen antibiotischen Verbindungen können zur Verabreichung auf jede bequeme Weise zur Verwendung in der Human- oder Tiermedizin, in Analogie zu anderen Antibiotika, formuliert werden.

[0062] Die Zusammensetzung kann zur Verabreichung auf jedem Weg, wie z.B. oral, topisch oder parenteral, formuliert werden. Die Zusammensetzungen können in Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern, Granulaten, Lutschtabletten, Cremes oder flüssigen Zubereitungen, wie z.B. orale oder sterile, parenterale Lösungen oder Suspensionen.

[0063] Die topischen erfindungsgemäßen Formulierungen können zum Beispiel als Salben, Cremes oder Lotionen, Augensalben und Augen- oder Ohrentropfen, imprägnierte Auflagen und Aerosole vorgelegt werden und können geeignete herkömmliche Zusatzstoffe, wie z.B. Konservierungsmittel, Lösungsmittel, um die Arzneistoffpenetration zu unterstützen, und Emulgatoren in Salben und Cremes, enthalten.

[0064] Die Formulierungen können auch kompatible, herkömmliche Träger, wie z.B. Creme- oder Salbengrundlagen und Ethanol oder Oleylalkohol für Lotionen, enthalten. Solche Träger können von etwa 1% bis zu etwa 98% der Formulierung vorhanden sein. Noch üblicher werden sie bis zu etwa 80% der Formulierung bilden.

[0065] Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung können in Form von Einheitsdosen vorliegen, und können herkömmliche Exzipienten enthalten, wie z.B. Bindemittel, beispielsweise Sirup, Gummi arabicum, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon; Füllstoffe, beispielsweise Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin; Schmiermittel zur Tablettierung, beispielsweise Magnesiumstearat, Talkum, Polyethylenglykol oder Siliciumdioxid; Sprengmittel, beispielsweise Kartoffelstärke; oder verträgliche Netzmittel, wie z.B. Natriumlaurylsulfat. Die Tabletten können gemäß Verfahren, die in der normalen pharmazeutischen Praxis gut bekannt sind, beschichtet werden. Orale flüssige Zubereitungen können beispielsweise in Form von wässrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen oder Elixieren vorliegen oder können als ein Trockenprodukt, zur Wiederherstellung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor Gebrauch, vorgelegt werden. Solche flüssigen Zubereitungen können herkömmliche Zusatzstoffe enthalten, wie z.B. Suspendiermittel, beispielsweise Sorbit, Methylcellulose, Glucosesirup, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder gehärtete Speisefette, Emulgatoren, beispielsweise Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Gummi arabicum; nicht-wässrige Vehikel (die Speiseöle einschließen können), beispielsweise Mandelöl, ölige Ester, wie z.B. Glycerin, Propylenglykol oder Ethylalkohol; Konservierungsmittel, beispielsweise Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoat oder Sorbinsäure, und, falls gewünscht, herkömmliche Geschmack- oder Farbstoffe.

[0066] Zäpfchen werden herkömmliche Suppositoriengrundlagen enthalten, z.B. Kakaobutter oder andere Glyceride.

[0067] Zur parenteralen Verabreichung werden flüssige einzeldosierte Arzneiformen unter Nutzung der Verbindung und einem sterilen Vehikel, wobei Wasser bevorzugt ist, hergestellt. Die Verbindung kann, je nach verwendetem Vehikel und verwendeter Konzentration, in dem Vehikel entweder suspendiert oder gelöst werden. Bei der Herstellung von Lösungen kann die Verbindung in Wasser für Injektionszwecke gelöst und vor dem Abfüllen in ein geeignetes Fläschchen oder eine Ampulle und dem Verschließen sterilfiltriert werden.

[0068] Vorteilhafterweise können Mittel, wie z.B. ein Lokalanästhetikum, ein Konservierungsmittel und Puffer-substanzen, in dem Vehikel gelöst werden. Um die Stabilität zu erhöhen, kann die Zusammensetzung nach dem Abfüllen in das Fläschchen eingefroren und das Wasser unter Vakuum entfernt werden. Das trockene,

lyophilisierte Pulver wird danach in dem Fläschchen verschlossen und ein beigelegtes Fläschchen mit Wasser für Injektionszwecke kann geliefert werden, um die Flüssigkeit vor Gebrauch wiederherzustellen. Parenterale Suspensionen werden im Wesentlichen auf die gleiche Weise hergestellt, außer dass die Verbindung in dem Vehikel suspendiert statt gelöst wird und dass Sterilisation nicht durch Filtration erreicht werden kann. Die Verbindung kann vor Suspendieren in dem sterilen Vehikel mit Ethylenoxid sterilisiert werden. Vorteilhafterweise wird ein grenzflächenaktives Mittel oder ein Netzmittel in die Zusammensetzung eingeschlossen, um eine einheitliche Verteilung der Verbindung der Erfindung zu erleichtern.

[0069] Die Zusammensetzungen können von 0,1 Gew.-%, vorzugsweise von 10 bis 60 Gew.-% der Wirksubstanz enthalten, je nach Verabreichungsmethode. Wo die Zusammensetzungen Dosierungseinheiten umfassen, wird jede Einheit vorzugsweise von 50–500 mg des Wirkstoffs enthalten. Die Dosierung, wie sie für die Behandlung erwachsener Menschen eingesetzt wird, wird vorzugsweise von 100 bis 3000 mg pro Tag reichen, zum Beispiel 1500 mg pro Tag, je nach Applikationsweise und Häufigkeit der Verabreichung. Eine solche Dosierung entspricht 1,5 bis 50 mg/kg pro Tag. Geeigneterweise beträgt die Dosierung von 5 bis 20 mg/kg pro Tag.

[0070] Nichts deutet auf toxikologische Wirkungen hin, wenn eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon in dem vorstehend erwähnten Dosierungsbereich verabreicht wird.

[0071] Die Verbindung der Formel (I) kann das einzige Therapeutikum in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sein oder eine Kombination mit anderen Antibiotika oder mit einem β -Lactamase-Hemmer kann eingesetzt werden.

[0072] Verbindungen der Formel (I) sind gegenüber einem breiten Spektrum von Organismen, einschließlich sowohl gramnegativer als auch grampositiver Organismen, wirksam.

[0073] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Synthese bestimmter Verbindungen der Formel (I) und die Wirkung bestimmter Verbindungen der Formel (I) gegenüber verschiedenen bakteriellen Organismen.

Beispiel 1. 1-Aza-8-(ax)-[(6-methoxychinolin-4-yl)-aminocarbonyloxy]-3-(ax)-n-pentyl-bicyclo[4,4,0]decan

(a) 1-Aza-3-n-pentyl-8-(ax)-hydroxy-bicyclo[4,4,0]decan-2-on

[0074] Eine 1,5 M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Cyclohexan (2,25 ml) wurde zu einer Lösung von 1-Aza-8-(ax)-(trimethylsilyloxy)-bicyclo[4,4,0]decan-2-on (0,73 g) (King et al., Bioorg Med Chem Letts., Bd.2, S.1147 (1992)) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) bei -78°C zugegeben und die Lösung wurde für 10 Minuten gerührt. 1-Brompropan (0,503 g) wurde zugegeben und die Lösung wurde bei -78°C für 1 Stunde gerührt und man ließ über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Das Gemisch wurde mit wässriger Natriumbicarbonatlösung basisch gemacht und zur Trockene eingedampft. Es wurde in 1:1 Tetrahydrofuran-Wasser (100 ml) resuspendiert, mit 2 M Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 angesäuert und bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde mit 10%iger Natriumcarbonatlösung basisch gemacht, zur Trockene eingedampft, mit Chloroform versetzt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, was ein Öl ergab.

MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 240 (MH⁺)

(b) 1-Aza-3-n-pentyl-8-(ax)-hydroxy-bicyclo[4,4,0]decan

[0075] Eine Lösung von 1-Aza-3-n-pentyl-8-(ax)-hydroxy-bicyclo[4,4,0]decan-2-on (0,3 g) in trockenem Tetrahydrofuran (5 ml) wurde mit Lithiumaluminiumhydrid (0,10 g) versetzt und das Gemisch wurde für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde tropfenweise mit einer Lösung von 2M Natriumhydroxid versetzt, bis sich ein weißer Niederschlag gebildet hatte. Dichlormethan und wasserfreies Natriumsulfat wurden zugegeben und die Lösung wurde filtriert und zur Trockene eingedampft, was ein Öl ergab (0,268).

MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 226 (MH⁺)

(c) Titelverbindung

[0076] Eine Suspension von 6-Methoxychinolin-4-carbonsäure (0,142 g) in Dichlorethan (3 ml) wurde mit Triethylamin (71 mg), gefolgt von Diphenylphosphorylazid (0,193 g), versetzt und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt. Die resultierende Lösung wurde für 0,5 Stunden erwärmt (Ölbadtemperatur 100°C), um das Isocyanat zu bilden. Eine Lösung von 1-Aza-3-n-pentyl-8-(ax)-hydroxy-bicyc-

lo[4,4,0]decan (0,125 g) in Dichlorethan (1 ml) wurde zugegeben und die Lösung wurde unter Rückfluss für 4 Stunden erhitzt. Ein weiteres Quantum des Isocyanats [(hergestellt aus 6-Methoxychinolin-4-carbonsäure (47 mg)] in Dichlorethan wurde zugegeben und die Lösung für eine weitere Stunde unter Rückfluss erhitzt, bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen und zur Trockene eingedampft. Das Produkt wurde in Tetrahydrofuran gelöst und mit wässriger Natriumhydroxidlösung basisch gemacht, zur Trockene eingedampft und zwischen Wasser und Chloroform aufgeteilt. Die organische Fraktion wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und an Kieselgel in Ethylacetat-Hexan (1:2) chromatographiert, was, nach Verreibung mit Ether-Hexan, die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (40 mg) ergab.
MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 426 (MH⁺).

Beispiel 2. 1-Aza-8-(ax)-[(6-methoxychinolin-4-yl)aminocarbonyloxy]-3-(eq)-n-pentyl-bicyclo[4,4,0]decan

[0077] Umsetzung von 6-Methoxychinolin-4-isocyanat, hergestellt aus 6-Methoxychinolin-4-carbonsäure (0,142 g), mit 1-Aza-3-n-pentyl-8-(ax)-hydroxy-bicyclo[4,4,0]decan (0,010 g) (nach dem Verfahren von Beispiel 1(c)) und Chromatographie des Produkts an Kieselgel in Ethylacetat-Hexan (1:1) ergab die Verbindung von Beispiel 1 (30 mg). Fortgeführte Elution mit Ethylacetat, gefolgt von präparativer DC [Methanol-Ethylacetat (1:10)], ergab die Titelverbindung als einen blassgelben Schaum (14 mg).
MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 426 (MH⁺).

Beispiel 3. 1-Heptyl-4-[N-(6-methoxychinolin-4-yl)aminocarbonyloxy]piperidin

(a) 1-Heptyl-4-hydroxypiperidin

[0078] 4-Hydroxypiperidin wurde in N,N-Dimethylformamid (20 ml) gelöst und mit Kaliumcarbonat (1,5 g, 10,8 mmol) und 1-Iodheptan (1,8 ml, 11,3 mmol) versetzt. Nach Rühren für 2 h wurde das Gemisch mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser, Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingengt.

(b) Titelverbindung

[0079] 6-Methoxychinolin-4-isocyanat wurde aus der entsprechenden Carbonsäure (1 g, 4,9 mmol) nach dem Verfahren von Beispiel 1(c) hergestellt. 1-Heptyl-4-hydroxypiperidin (1,0 g, 5,0 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch für 2,5 h gerührt. Nach Waschen mit Natriumcarbonat- und Salzlösung wurde die Lösung getrocknet und eingengt und das Produkt an Kieselgel unter Elution mit Methanol-Ethylacetat (5:95) gereinigt, MH⁺ 400.

Beispiel 4. 1-Heptyl-4-(6-methoxychinolin-4-yl)ureidopiperidin

(a) 1-Benzyl-4-(6-methoxychinolin-4-yl)ureidopiperidin

[0080] 6-Methoxychinolin-4-isocyanat wurde aus der entsprechenden Carbonsäure (1g, 4,9 mmol) nach dem Verfahren von Beispiel 1(c) hergestellt und 4-Amino-1-benzylpiperidin (1,0 ml, 5,0 mmol) wurde zugegeben. Nach Rühren für 3 h wurde das Gemisch mit Dichlormethan verdünnt, mit Natriumcarbonatlösung, Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Reinigung an Kieselgel unter Elution mit Methanol-Ethylacetat-Gemisch ergab einen gelben Feststoff (0,51 g, 27%) MH⁺ 391.

(b) Titelverbindung

[0081] Das Produkt aus Beispiel 4(a) (0,50 g, 1,28 mmol) in Methanol (25 ml) wurde über 10% Palladium-an-Kohle (0,30 g) für 4 Tage hydriert. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in N,N-Dimethylformamid (10 ml) gelöst und mit 1-Iodheptan (0,24 ml, 1,5 mmol) und Kaliumcarbonat (0,21 g, 1,5 mmol) versetzt. Nach Rühren für 18 h wurde das Gemisch mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser, Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Reinigung an Kieselgel unter Elution mit Methanol-Chloroform-Ammoniak (5:95:0,5) ergab einen gelben Feststoff (0,27g, 55%), MH⁺ 399.

Beispiel 5. N-(cis-1-Heptyl-3-(R/S)-hydroxymethyl-4-(S/R)-piperidyl)-N'-(6-methoxychinolin-4-yl)harnstoff-oxalat

(a) 4-Benzylamino-1-tert-butoxycarbonyl-3-ethoxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin

[0082] Eine Lösung von 1-tert-Butoxycarbonyl-3-ethoxycarbonylpiperidin-4-on (hergestellt aus 3-Ethoxycar-

bonylpiperidin-4-on und Di-tert-butyl-dicarbonat in Dichlormethan und Triethylamin) (25 g) und Benzylamin (10,85 g) in Toluol wurde in einem Dean-und-Stark-Apparat für 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt und danach zur Trockene eingedampft, was ein Öl ergab.

(b) cis-4-(S/R)-Benzylamino-1-tert-butoxycarbonyl-3-(R/S)-ethoxycarbonylpiperidin

[0083] Das Enamin (5 g) (25 g) in Ethanol (300 ml) wurde über Platinoxid (1,5 g) für 4 Tage hydriert, filtriert und zur Trockene eingedampft. Es wurde an Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat-Hexan), was die Titelverbindung als ein Öl ergab.

MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 363 (MH+).

(c) cis-4-(S/R)-Amino-1-tert-butoxycarbonyl-3-(R/S)-ethoxycarbonylpiperidin

[0084] Das Amin (5b) (4 g) in Ethanol (80 ml), das Essigsäure (0,73 g) enthielt, wurde bei 50psi (Parr-Reaktionsgefäß) über 10% Palladium-Kohle (1 g) für 18 Stunden hydriert, filtriert und zur Trockene eingedampft, was das Acetatsalz der Titelverbindung als einen weißen Feststoff ergab (3 g).

MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 273 (MH+).

[0085] Es wurde durch Extraktion unter Verwendung von Dichlormethan-Natriumcarbonat und Trocknen über Natriumsulfat in die ölige freie Base umgewandelt.

(d) N-(cis-1-tert-Butoxycarbonyl-3-(R/S)-ethoxycarbonyl-4-(S/R)-piperidyl)-N'-(6-methoxychinolin-4-yl)harnstoff

[0086] Eine Suspension von 6-Methoxychinolin-4-carbonsäure (0,98 g) in trockenem Toluol (50 ml) wurde mit Triethylamin (1,95 g), gefolgt von Diphenylphosphorylazid (1,39 g), versetzt und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 8 Stunden gerührt. Die resultierende Lösung wurde mit dem Amin (5c) versetzt und dann für 4 Stunden unter Rückfluss erwärmt und zur Trockene eingedampft. Das Produkt wurde an Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat-Hexan), was die Titelverbindung (1,98 g) als einen Schaum ergab.

MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 473 (MH+).

(e) N-(cis-3-(R/S)-Ethoxycarbonyl-4-(S/R)-piperidyl)-N'-(6-methoxychinolin-4-yl)harnstoff

[0087] Der Harnstoff (5d) (1,0 g) wurde mit Dichlormethan (30 ml) und Trifluoressigsäure (20 ml) bei Raumtemperatur für 3 Stunden behandelt und zur Trockene eingedampft. Es wurde mit Natriumcarbonatlösung basisch gemacht und zur Trockene eingedampft. Der Feststoff wurde dreimal mit Ethanol-Chloroform (1:9) extrahiert und zur Trockene eingedampft, was einen Schaum ergab (0,75 g).

MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 373 (MH+).

(f) N-(cis-3-(R/S)-Ethoxycarbonyl-1-heptyl-4-(S/R)-piperidyl)-N'-(6-methoxychinolin-4-yl)harnstoff-oxalat

[0088] Das Amin (5e) (0,75 g) in trockenem Ethanol (15 ml) wurde mit Heptaldehyd (0,636 g) und Natriumtri-acetoxyborhydrid (0,459 g) für 1 Stunde bei Raumtemperatur behandelt. Natriumbicarbonatlösung wurde zugegeben und das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, was ein Öl gab. Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat-Hexan) ergab die Titelverbindung (0,68 g) als ein Öl.

MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 471 (MH+).

[0089] Die freie Base in Dichlormethan wurde mit 1 Moläquivalent Oxalsäure in Ether versetzt und der so erhaltene Feststoff wurde aufgefangen, mit Ether verrieben, was das Oxalatsalz als einen weißen Feststoff ergab.

(g) Titelverbindung

[0090] Der Ester (5f) (0,12 g) in trockenem Tetrahydrofuran (4 ml) bei 0°C wurde für 5 Stunden mit Lithiumaluminiumhydrid (0,655 ml einer 1M Lösung in Ether) und bei Raumtemperatur für 1 Stunde behandelt, danach wurde durch die Zugabe von 2M Natriumhydroxid gequencht. Dichlormethan und Natriumsulfat wurden zugegeben und die Lösung wurde filtriert und zur Trockene eingedampft. Das Produkt wurde an Kieselgel chromatographiert (Methanol-Dichlormethan), was die Titelverbindung (0,055 g), als die ölige freie Base, ergab.

MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 429 (MH+).

[0091] Die freie Base in Dichlormethan wurde auf normale Weise in das Oxalatsalz umgewandelt und ergab einen weißen Feststoff.

Beispiel 6. N-(cis-1-Heptyl-3-(R/S)-hydroxymethyl-4-(S/R)-piperidyl)-N'-(6-methoxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl)harnstoff-oxalat

(a) 4-Hydroxy-6-methoxy-[1,5]naphthyridin-3-carbonsäureethylester

[0092] 3-Amino-6-methoxypyridin (12,41 g) und Diethylethoxymethylenmalonat (20,2 ml) in Dowtherm A (400 ml) wurden unter Argon für 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in Pentan (1 Liter) gegossen. Der ausgefällte Feststoff wurde durch Filtration aufgefangen, mit Pentan gewaschen und getrocknet, was einen Feststoff ergab (24,78 g, roh).

(b) 4-Hydroxy-6-methoxy-[1,5]naphthyridin-3-carbonsäure

[0093] Der Ester (6a) (0,642 g) in 10%iger, wässriger Natriumhydroxidlösung (115 ml) wurde für 1,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, danach mit Eisessig angesäuert. Der ausgefällte Feststoff wurde durch Filtration aufgefangen, mit Wasser gewaschen und in vacuo getrocknet, was einen beigen Feststoff ergab (0,542 g).

MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 221 (MH⁺).

(c) 4-Chlor-6-methoxy-[1,5]naphthyridin

[0094] Die Säure (6b) (6,82 g) wurde in Chinolin (20 ml) für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt, das Gemisch wurde abgekühlt und in Ether (200 ml) gegossen und der orange Feststoff wurde filtriert und mit Ether (5 × 200 ml) gewaschen. Eine Probe (3,87 g) des getrockneten Feststoffs wurde mit Phosphoroxychlorid (30 ml) bei Raumtemp. für 3 Stunden behandelt, das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt und der Rückstand mit zerstoßenem Eis (200 g) gequenchet. Das Gemisch wurde mit Ammoniaklösung basisch gemacht und filtriert. Der Feststoff wurde mit Dichlormethan (10 × 100 ml) gewaschen, welches eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan als Eluent) wurde, was einen gelben Feststoff ergab (3,0 g).

MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 195, 197 (MH⁺).

(d) 4-Amino-6-methoxy-[1,5]naphthyridin

[0095] Eine Lösung der Chlorverbindung (6c) (2,0 g) in Pyridin (30 ml) wurde mit n-Propylaminhydrochlorid (6,0 g) versetzt und das Gemisch für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat gewaschen, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (5–10% Methanol in Dichlormethan) ergab einen gelben Feststoff (1,0 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,05 (3H, s), 5,36 (2H, bs), 6,71 (1H, d, J=5 Hz), 7,08 (1H, d, J=9 Hz), 8,10 (1H, d, J=9 Hz), 8,40 (1H, d, J=5 Hz).

MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z: 176 (MH⁺).

(e) N-(cis-1-tert-Butoxycarbonyl-3-(R/S)-ethoxycarbonyl-4-(S/R)-piperidyl)-N'-(6-methoxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl)harnstoff

[0096] Zu einer Lösung des Amins (6d) (0,5 g) in Chloroform (4 ml) wurde 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,76 g) und Dimethylaminopyridin (0,38 g) zugegeben und die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 3,5 Stunden gerührt und zur Trockene eingedampft. Das Produkt wurde in trockenem DMF (7 ml), das das Amin (5c) (0,85 g) enthielt, für 3 Stunden bei 100°C erwärmt. Wässrige Natriumcarbonatlösung wurde zugegeben und das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt, was einen Schaum gab. Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat-Hexan) ergab ein Öl (0,928 g).

MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 474 (MH⁺).

(f) N-(cis-3-(R/S)-Ethoxycarbonyl-4-(S/R)-piperidyl)-N'-(6-methoxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl)harnstoff

[0097] Der Harnstoff (6e) (0,92 g) wurde mit Dichlormethan (20 ml) und Trifluoressigsäure (30 ml) bei Raumtemperatur für 3 Stunden behandelt und zur Trockene eingedampft. Es wurde mit Natriumcarbonatlösung basisch gemacht und zur Trockene eingedampft. Der Feststoff wurde dreimal mit warmem Ethanol-Chloroform

(1:9) extrahiert und zur Trockene eingedampft, was einen Schaum gab (0,80 g).
MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 374 (MH⁺).

(g) N-(cis-3-(R/S)-Ethoxycarbonyl-1-heptyl-4-(S/R)-piperidyl)-N'-(6-methoxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl)harnstoff-oxalat

[0098] Das Amin (6f) (0,80 g) in trockenem Ethanol (20 ml) wurde mit Heptaldehyd (0,26 g) und Natriumtriacetoxyborhydrid (0,82 g) für 1 Stunde bei Raumtemperatur behandelt. Natriumbicarbonatlösung wurde zugegeben und das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, was ein Öl gab. Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat-Hexan) ergab die Titelverbindung (0,72 g) als ein Öl.

MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 472 (MH⁺).

[0099] Die freie Base in Dichlormethan wurde mit 1 Moläquivalent Oxalsäure in Ether versetzt und der so erhaltene Feststoff wurde aufgefangen, mit Ether verrieben, was das Oxalatsalz als einen weißen Feststoff gab.

(h) Titelverbindung

[0100] Der Ester (6 g) (0,10 g) in trockenem Tetrahydrofuran (7 ml) wurde mit Lithiumaluminiumhydrid (0,42 ml einer 1M Lösung in Ether) bei 0°C für 1,5 Stunden und bei Raumtemperatur für 2 Stunden behandelt, danach wurde durch die Zugabe von 2M Natriumhydroxid gequenchet. Dichlormethan und Natriumsulfat wurden zugegeben und die Lösung wurde filtriert und zur Trockene eingedampft. Das Produkt wurde an Kieselgel chromatographiert (Methanol-Dichlormethan), was die Titelverbindung (0,074 g), als die ölige freie Base, gab.

MS (+ve-Elektrospray-Ionisation) m/z 430 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t), 1,20 (9H, bs), 1,40 (2H, bs), 1,9–2,4 (6H, m), 2,50 (1H, bd), 2,90 (2H, m), 3,90 (2H, m), 4,10 (3H, s), 4,17 (1H, m), 6,60 (1H, bd), 7,10 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,38 (1H, d), 8,61 (1H, d), 8,78 (1H, s).

[0101] Die freie Base in Dichlormethan wurde auf normale Weise in das Oxalatsalz umgewandelt und ergab einen weißen Feststoff.

Beispiel 7. N-(1-Heptyl-4-piperidyl)-N'-(6-methoxy-1,5-naphthyridin-4-yl)harnstoff-oxalat

[0102] Eine Lösung des Amins (6d) (0,08, 0,5 mmol) in Chloroform (2 ml) wurde mit N,N-Dimethylaminopyridin (0,068, 0,5 mmol), danach 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,11g, 0,7 mmol), behandelt. Nach 2 Stunden wurde das Chloroform durch Verdampfen entfernt und der Rückstand mit einer Lösung von 4-Amino-1-heptylpiperidin (0,1 g, 0,5 mmol) in N,N-Dimethylformamid (1 ml) behandelt und das Gemisch für 1 Stunde auf 100°C erwärmt. Wasser (2 ml) wurde zugetropft und Filtration ergab einen weißen Feststoff. Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit einem Methanolgradienten in Ethylacetat gab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff, (0,1 g, 50%).

¹H-NMR (CD₃OD) 0,80 (3H, t), 1,20 (8H, m), 1,50 (4H, m), 1,90 (2H, m), 2,10 (2H, m), 2,25 (2H, m), 2,85 (2H, m), 3,55 (1H, m), 4,00 (3H, s), 7,10 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,35 (1H, d).

[0103] Das folgende Beispiel wurde mit Verfahrensweisen, analog zu den hier beschriebenen, synthetisiert:

Beispiel 8. 1-Aza-8-(ax)-[(6-methoxychinolin-4yl)-aminocarbonyloxy]-3-(ex)-n-hexyl-bicyclo[4,4,0]decan

Biologische Aktivität

[0104] Die MHK (engl. MIC) (µg/ml) der Verbindungen 1, 3 und 4 gegenüber verschiedenen Organismen wurde bestimmt.

[0105] Beispiele 1, 5, 6 und 7 weisen eine MHK von weniger als oder gleich 1 µg/ml gegenüber einem oder mehreren eines Spektrums von grampositiven und gramnegativen Bakterien auf.

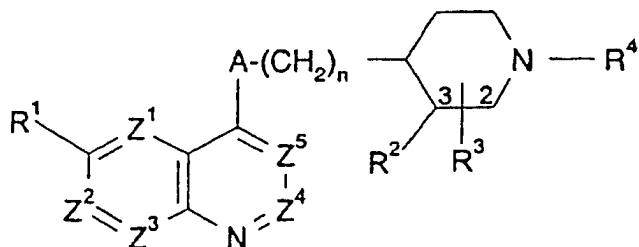
[0106] Die restlichen Verbindungen 2, 3, 4 und 8 zeigten eine MHK von weniger als oder gleich 16 µg/ml gegenüber einem oder mehreren eines Spektrums von grampositiven und gramnegativen Bakterien. (Siehe Tabelle 1).

TABELLE 1

Organismus	Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3	Beispiel 4	Beispiel 5	Beispiel 6
<i>S. aureus</i> Oxford	2	8	16	1	0,5	1
<i>S. aureus</i> WCUH29	4	4	8	1	1	1
<i>S. aureus</i> Carter 37	8	8	16	ND	ND	ND
<i>E. faecalis</i> 1	8	8	8	4	8	8
<i>M. catarrhalis</i> Ravasio	32	16	ND	ND	ND	ND
<i>S. pneumoniae</i> R6	1	4	2	ND	ND	ND

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon:



(I)

wobei:

einer der Reste Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 und Z^5 N oder CR^{1a} darstellt und die verbleibenden Reste CH darstellen;
 R^1 ausgewählt ist aus Hydroxy; (C_{1-6}) -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit (C_{1-6}) -Alkoxy, Amino, Piperidiny, Guanidino oder Amidino, welches gegebenenfalls mit ein oder zwei (C_{1-6}) -Alkyl-, Acyl- oder (C_{1-6}) -Alkylsulfonyl-

resten N-substituiert ist, NH_2CO , Hydroxy, Thiol, (C_{1-6}) -Alkylthio, Heterocyclylthio, Heterocyclioxy, Arylthio, Aryloxy, Acylthio, Acyloxy oder (C_{1-6}) -Alkylsulfonyloxy; (C_{1-6}) -Alkoxy-substituiertem (C_{1-6}) -Alkyl; Halogen; (C_{1-6}) -Alkyl; (C_{1-6}) -Alkylthio; Nitro; Trifluormethyl; Azido; Acyl; Acyloxy; Acylthio; (C_{1-6}) -Alkylsulfonyl; (C_{1-6}) -Alkylsulfoxid; Arylsulfonyl; Arylsulfoxid oder einer Amino-, Piperidyl-, Guanidino- oder Amidinogruppe, welche gegebenenfalls mit einem oder zwei (C_{1-6}) -Alkyl-, Acyl- oder (C_{1-6}) -Alkylsulfonylresten N-substituiert ist, oder wenn einer der Reste Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 und Z^5 N darstellt, R^1 stattdessen ein Wasserstoffatom sein kann;

R^{1a} ausgewählt ist aus einem Wasserstoffatom und den Resten wie oben für R^1 angegeben;

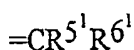
entweder R^2 ein Wasserstoffatom darstellt; und

R^3 sich in der 2- oder 3-Position befindet und ein Wasserstoffatom oder (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{2-6}) -Alkenyl darstellt, welches gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus:

Thiol; Halogen; (C_{1-6}) -Alkylthio; Trifluormethyl; Azido; (C_{1-6}) -Alkoxy-carbonyl; (C_{1-6}) -Alkylcarbonyl; (C_{2-6}) -Alkenyloxycarbonyl; (C_{2-6}) -Alkenylcarbonyl; einer gegebenenfalls mit (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{2-6}) -Alkenyl, (C_{1-6}) -Alkoxy-carbonyl, (C_{1-6}) -Alkylcarbonyl, (C_{2-6}) -Alkenyloxycarbonyl, (C_{2-6}) -Alkenylcarbonyl oder Aminocarbonyl, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls mit (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{2-6}) -Alkenyl, (C_{1-6}) -Alkylcarbonyl oder (C_{2-6}) -Alkenylcarbonyl substituiert ist; substituierten Hydroxygruppe, einer gegebenenfalls mit (C_{1-6}) -Alkoxy-carbonyl, (C_{1-6}) -Alkylcarbonyl, (C_{2-6}) -Alkenyloxycarbonyl, (C_{2-6}) -Alkenylcarbonyl, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{2-6}) -Alkenyl, (C_{1-6}) -Alkylsulfonyl, (C_{2-6}) -Alkenylsulfonyl oder Aminocarbonyl, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls mit (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{2-6}) -Alkenyl substituiert ist; mono- oder disubstituierten Aminogruppe, Aminocarbonyl, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls mit (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{2-6}) -Alkenyl, (C_{1-6}) -Alkoxy-carbonyl, (C_{1-6}) -Alkylcarbonyl, (C_{2-6}) -Alkenyloxycarbonyl oder (C_{2-6}) -Alkenylcarbonyl mono- oder disubstituiert ist; Oxo; (C_{1-6}) -Alkylsulfonyl; (C_{2-6}) -Alkenylsulfonyl; oder (C_{1-6}) -Aminosulfonyl, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls mit (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{2-6}) -Alkenyl substituiert ist; oder wenn R^3 sich in der 2-Position befindet, R^3 mit R^4 einen C_{3-5} -Alkylrest bilden kann, welcher gegebenenfalls substituiert ist mit einem Rest R^5 , ausgewählt aus:

(C_{3-12}) -Alkyl; Hydroxy (C_{3-12}) alkyl; (C_{1-12}) -Alkoxy (C_{3-12}) alkyl; (C_{1-12}) -Alkanoyloxy (C_{3-12}) alkyl; (C_{3-6}) -Cycloalkyl (C_{3-12}) alkyl; Hydroxy-, (C_{1-12}) -Alkoxy- oder (C_{1-12}) alkanoyloxy- (C_{3-6}) cycloalkyl (C_{3-12}) alkyl; Cyano (C_{3-12}) alkyl; (C_{2-12}) -Alkenyl; (C_{2-12}) Alkyl; Tetrahydrofuryl; Mono- oder Di- (C_{1-12}) alkylamino (C_{3-12}) alkyl; Acylamino (C_{3-12}) alkyl; (C_{1-12}) -Alkyl- oder Acyl-aminocarbonyl (C_{3-12}) alkyl; Mono- oder Di- (C_{1-12}) alkylamino(hydroxy) (C_{3-12}) alkyl; gegebenenfalls substituiertem Phenyl (C_{1-2}) alkyl, Phenoxy (C_{1-2}) alkyl oder Phenyl(hydroxy) (C_{1-2}) alkyl; gegebenenfalls substituiertem Diphenyl (C_{1-2}) alkyl; gegebenenfalls substituiertem Phenyl (C_{2-3}) alkenyl; gegebenenfalls substituiertem Benzoyl oder Benzoylmethyl; gegebenenfalls substituiertem Heteroaryl (C_{1-2}) alkyl; und gegebenenfalls substituiertem Heteroaroyl oder Heteroaroylmethyl;

oder R^3 sich in der 3-Position befindet und R^2 und R^3 zusammen ein zweiwertiger Rest



sind, wobei



und



unabhängig ausgewählt sind aus H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{2-6}) -Alkenyl, Aryl (C_{1-6}) alkyl und Aryl (C_{2-6}) alkenyl, wobei jeder Alkyl- oder Alkenylrest gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus den oben für R^3 aufgeführten Substituenten, substituiert ist;

R^4 einen Rest mit R^3 wie oben definiert bildet oder einen Rest $-\text{CH}_2-\text{R}^5$ darstellt, in welchem R^5 wie vorstehend definiert ist;

n gleich 0, 1 oder 2 ist; und

A NHC(O)NH oder NHC(O)O darstellt,

wobei

"heterocyclisch" ein gegebenenfalls substituierter aromatischer oder nicht-aromatischer, einfacher oder kondensierter Ring ist, welcher bis zu vier Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, in jedem Ring enthält, und 4 bis 7 Ringatome aufweist, wobei die Ringe unsubstituiert oder substituiert sein können mit bis zu drei Resten, ausgewählt aus Amino, Halogen, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{1-6}) -Alkoxy, Halogen (C_{1-6}) alkyl, Hydroxy, Carboxy, Carboxysalzen, (C_{1-6}) -Alkoxy-carbonyl, (C_{1-6}) -Alkoxy-carbonyl (C_{1-6}) alkyl, Aryl und Oxo, und wobei jede beliebige Aminogruppe, welche Teil eines einfachen oder kondensierten nicht-aromatischen heterocyclischen Rings wie oben definiert ist, gegebenenfalls mit (C_{1-6}) -Alkyl substituiert ist, welches gegebenenfalls mit Hydroxy-, (C_{1-6}) -Alkoxy-, Thiol-, (C_{1-6}) -Alkylthio-, Halogen- oder Trifluormethyl-, Acyl- und (C_{1-6}) -Alkylsulfonylresten substituiert ist;

„Aryl“ gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Naphthyl ist,

das gegebenenfalls substituierte Phenyl oder Naphthyl gegebenenfalls mit bis zu fünf Resten, ausgewählt aus Halogen-, Mercapto-, (C₁₋₆)-Alkyl-, Phenyl-, (C₁₋₆)-Alkoxy-, Hydroxy(C₁₋₆)-alkyl-, Mercapto(C₁₋₆)-alkyl-, Halogen(C₁₋₆)-alkyl-, Hydroxy-, gegebenenfalls substituierten Amino-, Nitro-, Carboxy-, (C₁₋₆)-alkylcarbonyloxy-, (C₁₋₆)-Alkoxy-carbonyl-, Formyl- und (C₁₋₆)-Alkylcarbonylresten, substituiert ist; „AcyI“ (C₁₋₆)-Alkoxy-carbonyl, Formyl oder (C₁₋₆)-Alkylcarbonyl darstellt.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei Z¹ bis Z⁵ jeweils CH darstellen oder Z¹ N ist und Z² bis Z⁵ jeweils CH darstellen.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei R¹ Methoxy, Amino(C₃₋₅)-alkyloxy, Guanidino(C₃₋₅)-alkyloxy, Nitro oder Fluor darstellt.

4. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei A NHCONH darstellt und n gleich 0 ist.

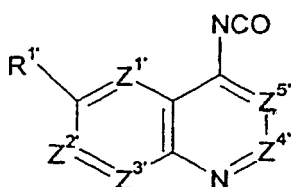
5. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei R³ sich in der 3-Position befindet und Hydroxy(C₁₋₆)-alkyl oder 1,2-Dihydroxy(C₂₋₆)-alkyl, welches gegebenenfalls an der/den Hydroxygruppe(n) substituiert ist, darstellt.

6. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei R⁴ (C₅₋₁₀)-Alkyl, unsubstituiertes Phenyl(C₂₋₃)-alkyl oder unsubstituiertes Phenyl(C₃₋₄)-kenyl darstellt.

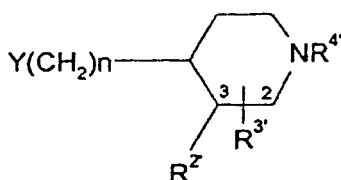
7. Verbindung gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus:

1-Aza-8-(ax)-[(6-methoxychinolin-4-yl)-aminocarbonyloxy]-3-(ax)-n-pentyl-bicyclo[4.4.0]decan;
1-Aza-8-(ax)-[(6-methoxychinolin-4-yl)-aminocarbonyloxy]-3-(äq)-n-pentyl-bicyclo[4.4.0]decan;
1-Heptyl-4-[N-(6-methoxychinolin-4-yl)aminocarbonyloxy]piperidin;
1-Heptyl-4-(6-methoxychinolin-4-yl)ureidopiperidin;
N-(cis-1-Heptyl-3-(R/S)-hydroxymethyl-4-(S/R)-piperidyl)-N'-(6-methoxychinolin-4-yl)harnstoff;
N-(cis-1-Heptyl-3-(R/S)-hydroxymethyl-4-(S/R)-piperidyl)-N'-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)harnstoff;
N-(1-Heptyl-4-piperidyl)-N'-(6-methoxy-1,5-naphthyridin-4-yl)harnstoff;
1-Aza-8-(ax)-[(6-methoxychinolin-4-yl)-aminocarbonyloxy]-3-(ex)-n-hexyl-bicyclo[4.4.0]decan;
oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat von einer der vorstehenden Verbindungen.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon gemäß Anspruch 1, wobei das Verfahren die Umsetzung einer Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (V) umfaßt:



(IV)



(V)

wobei Z¹, Z², Z³, Z⁴ und Z⁵, m, n, R¹, R², R³ und R⁴ wie in Formel (I) definiert sind, und Y OH oder NH₂ darstellt, wobei Z¹-Z⁵ gleich Z¹ bis Z⁵ oder darin umwandelbare Reste sind, R¹, R², R³ und R⁴ gleich R¹, R², R³ und R⁴ oder darin umwandelbare Reste sind, und danach gegebenenfalls oder wenn notwendig Umwandeln von Z¹-Z⁵ in Z¹-Z⁵, Umwandeln von R¹, R², R³ und R⁴ in R¹, R², R³ und R⁴, weiteres Umwandeln von R¹, R², R³ und/oder R⁴ und Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon.

9. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon gemäß Anspruch 1, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Säugern.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen