

(19) DANMARK



(12) PATENTSKRIFT

(11) 168865 B1

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2397/89 (51) Int.Cl.5 C 07 D 401/04
(22) Indleveringsdag: 17 maj 1989
(41) Alm. tilgængelig: 19 nov 1989
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 27 jun 1994
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 18 maj 1988 US 195580, 04 apr 1989 US 331845
(73) Patenthaver: *Warner-Lambert Company; 2800 Plymouth Road; Ann Arbor; Michigan 48105, US
(72) Opfinder: James Norton *Wemple; US

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af et hydrochloridsalt af en 5-amino-7-(substitueret amino)-quinolin-3-carboxylsyre

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2397-89

Der beskrives en fremgangsmåde til fremstilling af 5-amino-7-(substitueret-amino)-quinolin-3-carboxylsyrer med kendt antibakteriel aktivitet, hvor en 5-fluor-7-(beskyttet og substitueret amino)quinolin-3-carboxylsyre omdannes til en 5-beskyttet aminoforbindelse, og hvor begge beskyttede aminogrupper fjernes samtidig til opnåelse af det ønskede produkt.

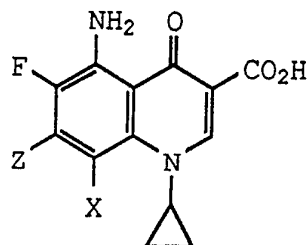
Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af et hydrochloridsalt af en 5-amino-7-(substitueret amino)-quinolin-3-carboxylsyre. Disse antibakterielle midler er beskrevet i EP publikationer nr. 172651 og 221463. 5-amino-quinolonerne beskrevet i disse publikationer har vist sig at have fremragende antibakteriel aktivitet mod både gram-positive og gram-negative bakterier.

I EP publikation 172651 fremstilles 5-amino-quinolonerne ved om-sætning af 5-amino-1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-quinolin-3-carboxylsyre med tilsvarende substituerede aminderivater til opnåelse af 7-aminosubstituerede quinoloner. Denne fremgangsmåde omfatter den komplicerede fremstilling af ovennævnte 5-amino mellemprodukt.

I U.S. patentskrift 4.795.751 er beskrevet en anden fremgangsmåde til syntesen af 5-amino-quinoloner, som omfatter behandling af en 7-substitueret-amino-1-cyclopropyl-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre med ammoniak eller med benzylamin efterfulgt af fjernelse af benzylgruppen. De samlede udbytter rapporteret i denne EP publikation varierer fra 50-60%.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er en praktisk, omkostningsbesparende vej til opnåelse af 5-amino-7-substitueret-amino-quinoloner i højere samlede udbytter, fx 80-85%. De milde betingelser anvendt i hvert trin tillader dannelse af et produkt med højere renhed, og det er kun nødvendigt med ét trin til fjernelse af begge blokerende grupper i to forskellige amino-funktionelle grupper.

Den foreliggende opfindelse angår således en fremgangsmåde til fremstilling af et hydrochloridsalt af en forbindelse med formlen I

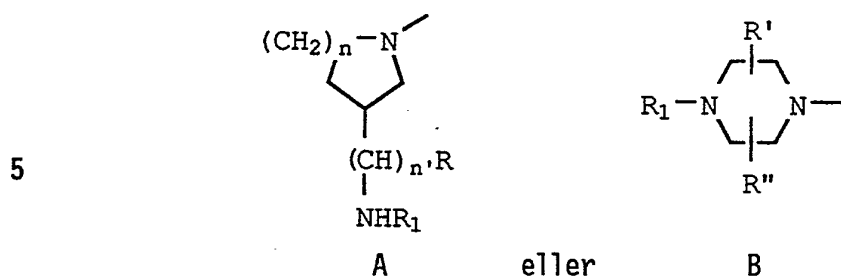


30

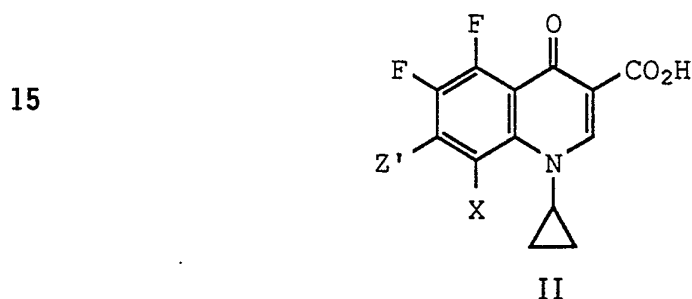
35

I

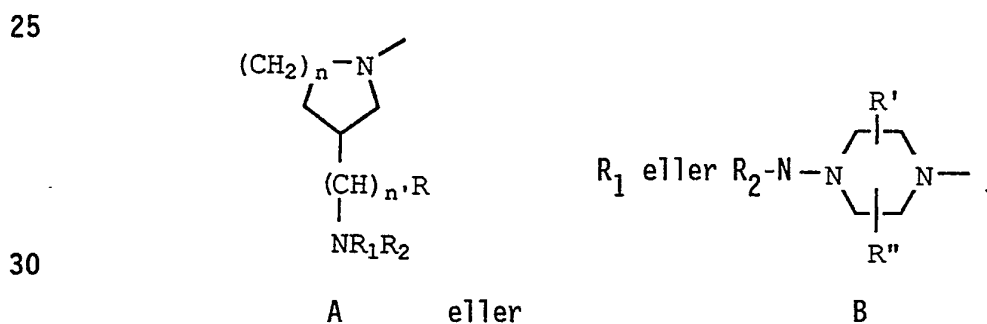
hvor Z er en gruppe med formlen



X er H, F eller Cl; n er 1, 2, eller 3; n' er 0 eller 1, og R, R₁, R' og
 10 R'' hver uafhængigt af hinanden er hydrogen eller alkyl med 1 til 3 carbonatomer, som er ejendommelig ved, at man omsætter en forbindelse med formlen II

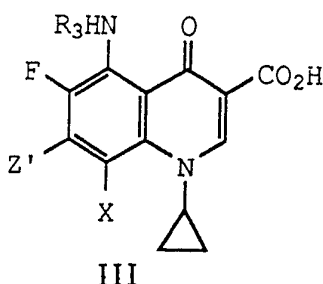


20 hvori Z' er en gruppe med formlen



35 hvor n, n', R, R₁, R' og R'' har de ovenfor anførte betydninger, og R₂ er en beskyttelsesgruppe, der kan fjernes under sure betingelser, og X har den ovenfor anførte betydning, med en mono, di- eller trialkoxybenzylamin, hvor alk indeholder 1-3 carbonatomer, i nærværelse af en base og i et polært, aprot opløsningsmiddel ved ca. 60 til ca. 150⁰C i ca. 2 til ca. 14 timer; og omsætter den resulterende forbindelse med formlen III

3



5

hvor Z' og X har de ovenfor anførte betydninger, og R_3^- er en mono-, di- eller trialkoxybenzylgruppe, hvor alk indeholder 1 til 3 carbonatomer, med vandig saltsyre i nærværelse af et inert, med vand ikke blandbart opløsningsmiddel ved ca. 25 til ca. 100°C i ca. 3 til ca. 24 timer.

Fortrinsvis isoleres produktet derefter ved udfældning af hydrochloridsaltet af forbindelsen med formel I ved behandling af den vandige saltsyrefase med et med vand blandbart opløsningsmiddel.

15 Forbindelser med formel II er enten kendte eller kan, hvis de er nye, fremstilles ved kendte fremgangsmåder som beskrevet, fx i U.S. patentskrift nr. 4.657.913 og nr. 4.795.751.

Beskyttelsesgruppen " R_2 " i formel II er én, der kan fjernes under sure betingelser som fx tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, p-methylbenzyloxycarbonyl og lignende. Den foretrukne beskyttelsesgruppe er tert-butoxycarbonyl.

Behandling af en forbindelse med formel II i det første trin af syntesen med en mono-, di- eller trialkoxybenzylamin, hvor alk er på 1 til 3 carbonatomer, udføres især og fortrinsvis med p-methoxybenzylamin, 25 3,4-dimethoxybenzylamin, 2,4-dimethoxybenzylamin eller 2,4,6-trimethoxybenzylamin. Mest foretrukket er p-methoxybenzylamin.

Reaktionen udføres i nærværelse af en base som fx triethylamin, N-ethylmorpholin, ethyldiisopropylamin, pyridin eller en beslægtet tertiær amin. Vandfrit kaliumcarbonat, natriumcarbonat, natriumhydrogencarbonat eller et beslægtet carbonat kan også anvendes. Den foretrukne base er 30 triethylamin.

Det polære, aprotiske opløsningsmiddel kan være dimethylsulfoxid, acetonitril, sulfolan, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidin, N,N-dimethylformamid, pyridin eller beslægtede dermed. Det foretrukne opløsningsmiddel er dimethylsulfoxid.

35 Det andet trin er fjernelse af begge blokerende grupper til opnåelse af det ønskede antibakterielle middel i form af dets hydrochloridsalt. Reaktionen udføres i vandig saltsyre i nærværelse af et inert,

med vand ikke blandbart opløsningsmiddel som fx toluen, heptan, n-butyl-ether, chlorbenzen, methylenchlorid eller beslægtede dermed. Det foretrukne opløsningsmiddel er toluen.

5 Isolering af slutproduktet fremstillet som et hydrochloridsalt udføres fortrinsvis ved udfældning af produktet fra den vandige saltsyrefase ved tilsætning dertil af et med vand blandbart opløsningsmiddel som fx isopropylalkohol, n-propylalkohol, ethylalkohol eller andre alkoholiske opløsningsmidler. Det foretrukne opløsningsmiddel er isopropylalkohol.

10 Foretrukne forbindelser med formlen I fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse og isoleret som deres respektive hydrochloridsalte er de forbindelser, hvor Z har den ovenfor anførte betydning; X er H, F eller Cl; n er 1 eller 2; n' er 0 eller 1; R er hydrogen eller methyl; R₁ er hydrogen, methyl eller ethyl, og R' og R''
15 hver uafhængigt af hinanden er hydrogen eller methyl.

Mere foretrukket er forbindelserne med formlen I, hvor Z har den ovenfor anførte betydning; X er F; n er 1 eller 2; n' er 0 eller 1; R er hydrogen; R₁ er hydrogen, methyl eller ethyl, og R' og R'' hver er hydrogen eller methyl.

20 Følgende eksempler 1-6 belyser opfindelsen.

Fremstilling af udgangsmateriale:

EKSEMPEL A

25 7-[3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.

1-Cyclopropyl-5,6,7,8-tetrafluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (30,1 g) og 3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin (20,5 g) blev behandlet med N,N-dimethylformamid (200 ml) og blandingen opvarmet
30 til 50-60°C. Triethylamin (20,5 g) blev tilsat dråbevis i løbet af 15 minutter. Blandingen blev derefter omrørt ved 50-55°C i 4 timer. Acetonitril (200 ml) blev derefter tilsat og blandingen opvarmet til 75°C og fik derefter lov at afkøle til 15°C og filtreret. Det faste produkt blev vasket med acetonitril (2 x 100 ml) og derefter genopslæmmet med 300 ml
35 acetonitril. Blandingen blev filtreret og det faste produkt vasket med mere acetonitril (2 x 100 ml). Produktet blev vacuumtørret til opnåelse af titelforbindelsen (41,5 g; 89%); smp. 244-246°C.

EKSEMPEL B

1-Cyclopropyl-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-7-(cis-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.

1-Cyclopropyl-5,6,7,8-tetrafluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (14,5 g) og cis-2,6-dimethylpiperazin (5,6 g) blev overført til en kolbe. N,N-Dimethylformamid (100 ml) blev derefter tilsat ved stuetemperatur efterfulgt af triethylamin (4,8 g). Den resulterende blanding henstod derefter under omrøring ved stuetemperatur i 84 timer. Det faste produkt blev opsamlet ved filtrering og vasket med acetonitril (2 x 25 ml) og til slut vacuumtørret til opnåelse af titelforbindelsen (17,75 g, 93%, HPLC: 95,5%). Dette materiale blev anvendt direkte i næste reaktionstrin, se eksempel 5. En lille portion blev omkrystalliseret fra acetonitril; smp. 243-255⁰C (dek; HPLC: 96,9%).

Anal. for C₁₉H₂₀F₃N₃O₃ · 1/8 H₂O:

15 Beregnet: C, 57,39; H, 5,13; N, 10,57.

Fundet: C, 57,17; H, 5,19; N, 10,66.

EKSEMPEL 1

7-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-5-(p-methoxybenzyl-amino)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.

7-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (190 g) blev sat til dimethylsulfoxid (475 ml). p-Methoxybenzylamin (105,5 g) blev sat til blandingen, som derefter blev opvarmet til 75-80⁰C. Triethylamin (257,5 ml) blev derefter tilsat langsomt. Blandingen blev opvarmet under omrøring ved tilbagesvaling (90-100⁰C) i 4,5 timer og derefter fortyndet med acetonitril (1,05 l). Blandingen blev afkølet under omrøring til 15⁰C hvor den blev holdt i én time. Krystallerne blev opsamlet og vasket med acetonitril (2 x 650 ml) efterfulgt af vand (2 l). Det faste produkt blev derefter behandlet med 0,5% HCl (1800 ml) og blandingen omrørt i 30 minutter ved stuetemperatur. Den blev filtreret og det faste stof igen vasket med vand (2 l) og vacuumtørret til opnåelse af titelforbindelsen (211 g, 89%); smp. 207-209⁰C (dek); HPLC: 99,6%.

35 EKSEMPEL 2

5-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, hydrochlorid, monohydrat.

7-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6,8-

difluor-1,4-dihydro-5-(p-methoxybenzylamino)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (8,6 g) blev behandlet med toluen (30 ml) og blandingen omrørt ved stuetemperatur. 36% saltsyre (55 ml) blev derefter tilsat i løbet af 15 minutter med gas evolution. Opløsningen blev opvarmet til 30-40°C, hvor den blev holdt i 7 timer. Den vandige fase blev adskilt fra toluenfasen. Den vandige fase blev derefter behandlet med isopropylalkohol (200 ml) og den resulterende blanding afkølet til 10°C. Krystallerne blev opsamlet, vasket med isopropylalkohol (2 x 40 ml) og vacuumtørret til opnåelse af titelforbindelsen (5,5 g; 90%): smp. >300°C (dek): HPLC: 99,6%.

10

EKSEMPEL 3

7-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclo-propyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-5-(p-methoxybenzylamino)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.

7-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (38,0 kg) og dimethylsulfoxid (95 L) blev overført til et 100-gallon rustfrit stål destillationsapparat. p-Methoxybenzylamin (21,1 kg) sættes til denne blanding ved stuetemperatur. Batchen blev opvarmet til 75°C i nitrogenatmosfære under omrøring. Triethylamin (37,4 kg) blev derefter tilsat med en hastighed på 0,8 til 1,2 L/min, medens temperaturen i batchen blev holdt under 75°C. Blandingen blev derefter opvarmet til tilbagesvaling, hvor den blev holdt i 4,5 timer. Blandingen blev afkølet til 80°C og acetonitril (210 l) tilsattes. Batchen blev omrørt og afkølet i løbet af 2,5 timer til 10°C. Produktet blev opsamlet i en centrifuge, og de gule krystaller udvaskedes på centrifuge med acetonitril (2 x 130 l) efterfulgt af vand (400 l). Produktet blev fjernet fra centrifugen og genopslemmet i 100-gallon destillationsapparatet med 355 l demineraliseret vand og 6 l 36% saltsyre. Denne blanding blev omrørt i én time ved 26°C. Produktet blev opsamlet på centrifugen, vasket med demineraliseret vand (200 l) og derefter vacuum tørret ved 50-55°C til opnåelse af ovenstående titelforbindelse (42,7 kg, 90%): smp. 207-209°C (sønderdeling); HPLC: 100%.

30

EKSEMPEL 4

5-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-yl)-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, hydrochlorid, monohydrat.

35

7-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-5-(p-methoxybenzylamino)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (42,65 kg) og toluen (150 l) blev overført til et 200-gallon glas-

foret destillationsapparat. Blandingen blev omrørt ved 25°C i nitrogenatmosfære og 300 l 36% HCl blev tilsat over en periode på 105 minutter. Den resulterende blanding blev derefter opvarmet under omrøring ved 33-42°C i 6,5 timer. Den nedre vandige fase blev filtreret gennem et 0,45 μ

5 Pall filter og filtratet overført til en 400-gallon glasforet reaktor. Isopropylalkohol blev sat til reaktoren, medens temperaturen holdtes under 36°C. Den resulterende blanding blev omrørt i 110 minutter under afkøling til 13°C. Produktet blev opsamlet på centrifugen og de gule krystaller vasket med isopropylalkohol (286 l). Det faste stof blev fjernet

10 fra centrifugen og genopslæmmet med 400 l isopropylalkohol ved 15-30°C i 40 minutter i 400-gallon destillationsapparatet. De gule krystaller blev igen opsamlet på centrifugen og vasket med isopropylalkohol (159 l). Produktet blev vacuum tørret ved 35-50°C i 3 dage til opnåelse af ovenstående titelforbindelse (25,15 kg, 82%): smp. >300°C (dek); HPLC:

15 99,4%. En yderligere høst blev isoleret fra moderludportionerne under anvendelse af et Niagara filter: 3,0 kg (10%): HPLC: 99,4%.

EKSEMPEL 5

20 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-5-(p-methoxybenzylamino)-7-(cis-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.

1-Cyclopropyl-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-7-(cis-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (8,25g) og p-methoxybenzylamin (5,25g) blev overført til en kolbe efterfulgt af DMSO (25 ml). Denne blanding blev opvarmet under omrøring til 35°C, ved hvilken temperatur

25 triethylamin (9,5 g) blev tilsat. Blandingen blev derefter opvarmet under fortsat omrøring til 90°C- 95°C, hvor den blev holdt i 4,5 timer. Acetonitril (55 ml) blev derefter tilsat og blandingen blev tilladt at afkøle natten over til stuetemperatur. Krystallerne blev opsamlet og vasket med acetonitril (50 ml) og vacuumtørret til opnåelse af titelfor-

30 bindelsen (9,0 g, 84%, HPLC: 99,78%). Dette materiale indeholdt noget tilbageværende p-methoxybenzylamin ifølge NMR analyse, men det blev anvendt uden yderligere rensning i det næste trin, eksempel 6. En lille portion (0,5 g) blev omkrystalliseret fra en blanding af acetonitril (35 ml) og eddikesyre (0,5 g) til fjernelse af p-methoxybenzylamin. Denne

35 gav monoeddikesyresaltet af titelforbindelsen, smp. 150,5-177°C; HPLC: 97,42%.

Anal. for $C_{27}H_{30}F_2N_4O_4 \cdot CH_3CO_2H \cdot 1/2 H_2O$:

Beregnet: C, 59,88; H, 6,06; N, 9,64.

Fundet: C, 59,79; H, 5,94; N, 9,61.

EKSEMPEL 6

5 5-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(cis-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, hydrochlorid.

1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-5-(p-methoxybenzylamino)-7-(cis-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (4,2 g) blev behandlet med toluen (15 ml) og blandingen omrørt ved stuetemperatur. Saltsyre (36%, 30 ml) blev tilsat og blandingen omrørt og opvarmet 10 til 45-50°C, hvor den blev holdt i 6 timer. Den organiske fase blev fra-skilt og den vandige fase behandlet med isopropylalkohol (90 ml). Et gult faststof begyndte at dannes. Blandingen blev omrørt og afkølet til 25°C i løbet af 30 minutter og det faste stof opsamlet. Blandingen blev 15 filtreret og det faste stof vasket med isopropylalkohol (2 x 15 ml) og vacuum tørret til opnåelse af 5-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(cis-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, hydrochlorid (2,95 g, 84%), smp. >320°C; HPLC: 99,69%.

SAMMENLIGNINGS-EKSEMPEL

20 5-Benzylamino-7-[3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.

7-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (10,0g) og benzylamin (5,5g) blev omrørt med dimethylsulfoxid (25g). Triethylamin 25 (7,0g) blev tilsat og blandingen opvarmet til tilbagesvaling, hvor den blev holdt i 7 timer. Blandingen blev derefter koncentreret under reduceret tryk til fjernelse af dimethylsulfoxidopløsningsmidlet. Remanensen blev behandlet med acetonitril under omrøring ved 40-50°C. Den resulterende blanding blev omrørt og afkølet til 10°C, filtreret, og krystal- 30 lerne vasket med acetonitril (2 x 50 ml). Efter tørring blev det faste stof genopslået med 0,5 N HCl (200 ml) og blandingen omrørt 30 minutter ved stuetemperatur. Det faste stof blev opsamlet, vasket med vand (2 x 75 ml) og vacuumtørret til opnåelse af ovenstående titelforbindelse (10,7 g; 89%): smp. 174-176°C; HPLC: 99,7%.

35

5-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, hydrochlorid monohydrat.

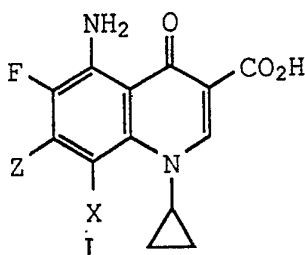
5-Benzylamino-7-[3-(tert-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-

cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (4,1g) blev behandlet med toluen (30 ml) og blandingen omrørt ved stuetemperatur. 36% Saltsyre (27 ml) blev tilsat i løbet af 15 minutter med gas evolution. Opløsningen blev derefter opvarmet under omrøring til 68-
 5 72°C, hvor den blev holdt i 6 timer. Faserne blev adskilt og den varme vandige fase behandlet med isopropylalkohol (125 ml). Den resulterende blanding blev afkølet under omrøring til 10°C og filtreret. Produktet blev vasket med isopropylalkohol (2 x 35 ml) og vacuumtørret til opnåelse af ovenstående titelforbindelse (2,7 g; 87%): smp. >300°C (dek);
 10 HPLC: 79%. Samme reaktion blev udført ved 63-67°C i 4 timer. Denne resulterede i et produkt med højere renhed (HPLC: 94%), men lavere udbytte (71%).

PATENTKRAV

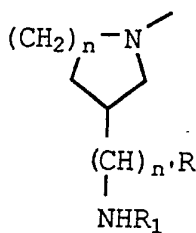
15 1. Fremgangsmåde til fremstilling af et hydrochloridsalt af en 5-amino-7-(substitueret amino)-quinolin-3-carboxylsyre med formelen I

20



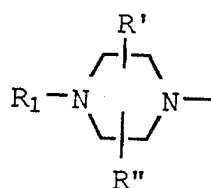
hvor Z er en gruppe med formelen

25



A

eller



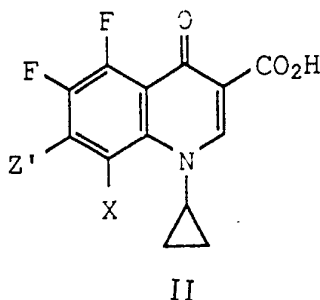
B

30

X er H, F eller Cl; n er 1, 2 eller 3; n' er 0 eller 1, og R, R₁, R' og R'' hver uafhængigt af hinanden er hydrogen eller alkyl med 1 til 3 carbonatomer, **kendetegnet** ved, at man omsætter en forbindelse med formelen

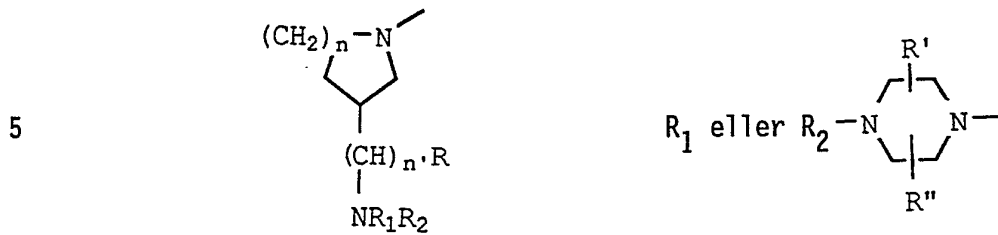
II

35



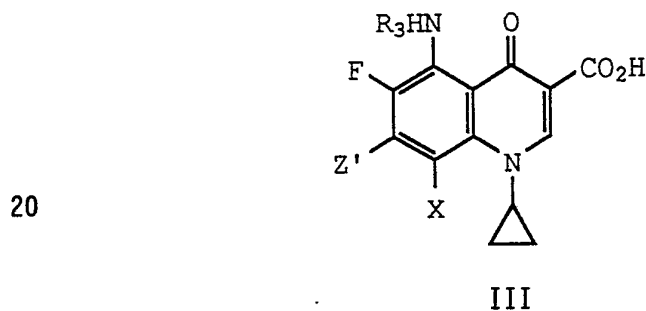
II

hvor Z' er en gruppe med formelen



10 hvor n , n' , R , R_1 , R' og R'' har de ovenfor anførte betydninger, og R_2 er en beskyttelsesgruppe, der kan fjernes under sure betingelser, og X har den ovenfor anførte betydning, med en mono-, di- eller trialkoxybenzylamin, hvor alk indeholder 1 til 3 carbonatomer, i nærværelse af en base og i et polært, aprot opløsningsmiddel ved ca. 60 til ca. 150°C i ca. 2 til ca. 14 timer; og omsætter den resulterende forbindelse med formelen

15 III



25 hvor Z' og X har de ovenfor anførte betydninger, og R_3 er en mono-, di- eller trialkoxybenzylgruppe, hvor alk indeholder 1 til 3 carbonatomer, med vandig saltsyre i nærværelse af et inert, med vand ikke blandbart opløsningsmiddel ved ca. 25 til ca. 100°C i ca. 3 til ca. 24 timer.

30 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnet ved, at R_2 er valgt fra gruppen bestående af tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl og p-methylbenzyloxycarbonyl.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, kendetegnet ved, at R_2 er tert-butoxycarbonyl.

35 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnet ved, at R_3 er udvalgt fra gruppen bestående af p-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl og 2,4,6-trimethoxybenzyl.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, kendetegnet ved, at R_3 er p-methoxybenzyl.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnet ved, at basen er tri-

ethylamin, N-ethylmorpholin, ethyldiisopropylamin, pyridin, vandfrit kaliumcarbonat eller natriumcarbonat.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, **kendetegnet** ved, at basen er triethylamin.

5 8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, **kendetegnet** ved, at det polære, aprotiske opløsningsmiddel er dimethylsulfoxid, acetonitril, sulfolan, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidin, N,N-dimethylformamid eller pyridin.

10 9. Fremgangsmåde ifølge krav 8, **kendetegnet** ved, at det polære, aprotiske opløsningsmiddel er dimethylsulfoxid.

10. Fremgangsmåde ifølge krav 1, **kendetegnet** ved, at det inerte med vand ikke blandbare opløsningsmiddel er toluen, heptan, n-butylether, chlorbenzen eller methylenchlorid.

15 11. Fremgangsmåde ifølge krav 10, **kendetegnet** ved, at det inerte, med vand ikke blandbare opløsningsmiddel er toluen.

12. Fremgangsmåde ifølge krav 1, **kendetegnet** ved, at X er H, F eller Cl, n er 1 eller 2; n' er 0 eller 1; R er hydrogen eller methyl; R₁ er hydrogen, methyl eller ethyl, og R' og R'' er hver uafhængigt af hinanden hydrogen eller methyl.

20 13. Fremgangsmåde ifølge krav 12, **kendetegnet** ved, at R₂ er tert-butoxycarbonyl og R₃ er p-methoxybenzyl.

14. Fremgangsmåde ifølge krav 12, **kendetegnet** ved, at X er F; n er 1 eller 2; n' er 0 eller 1; R er hydrogen; R₁ er hydrogen, methyl eller ethyl, og R' og R'' er hver uafhængigt af hinanden hydrogen eller methyl.

25 15. Fremgangsmåde ifølge krav 14, **kendetegnet** ved, at R₂ er tert-butoxycarbonyl og R₃ er p-methoxybenzyl.

16. Fremgangsmåde ifølge krav 1, **kendetegnet** ved, at man fremstiller hydrochloridsaltet af 5-amino-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre.

30 17. Fremgangsmåde ifølge krav 1, **kendetegnet** ved, at man fremstiller hydrochloridsaltet af 5-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(cis-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.

18. Fremgangsmåde ifølge krav 1, **kendetegnet** ved, at hydrochloridsaltet isoleres ved fjernelse af den vandige saltsyrefase og udfældning af saltet derfra ved tilsætning af et med vand blandbart opløsningsmiddel.

19. Fremgangsmåde ifølge krav 18, **kendetegnet** ved, at det med vand blandbare opløsningsmiddel er isopropylalkohol.