

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 681 865**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **91 12058**

⑤1 Int Cl⁵ : C 07 D 471/04//A 61 K 31/435(C 07 D
471/04215:00211:90)

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 01.10.91.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 02.04.93 Bulletin 93/13.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : LABORATOIRE ROGER BELLON—
FR.

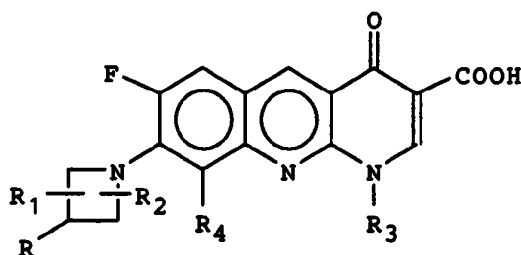
⑦2 Inventeur(s) : Bacque Eric, Barreau Michel,
Desclonclois Jean-François, Girard Philippe, Kryvenko
Michel, Lavergne Marc Pierre et Picaut Guy.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Rhône-Poulenc Rorer S.A.

⑤4 Nouveaux dérivés de la benzonaphtyridine-1,8 leur préparation et les compositions qui les contiennent.

⑤7 Nouveau dérivé de la benzo[b]naphtyridine-1,8 de formule générale:



dans laquelle, R est H ou un radical hydroxy, amino, alcoylamino éventuellement substitué par amino ou hydroxy ou R est dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, ou R est cycloalcoylamino (3 à 6C), ou un radical alcanoylamino, N-alcoyl N-alcanoyl amino ou aminoalcoylphénylamino, R₁, et R₂ identiques ou différents sont en position 2 et 3 et représentent H, alcoyle, alcényle (2 à 4C), phényle, phényle substitué, ou bien R₁ et R₂ sont en position 2 et représentent alcoyle, R₃ est H ou alcoyle, fluoroalcoyle, carboxyalcoyle, cycloal-

coyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, fluorophényle, difluorophényle, alcoyloxy ou alcoylamino, et R₄ est H ou F, les radicaux alcoyle et alcanoyle (1 à 4C) étant droits ou ramifiés, sous ses formes stéréoisomères ou leurs mélanges ainsi que ses sels et ses formes hydratées.

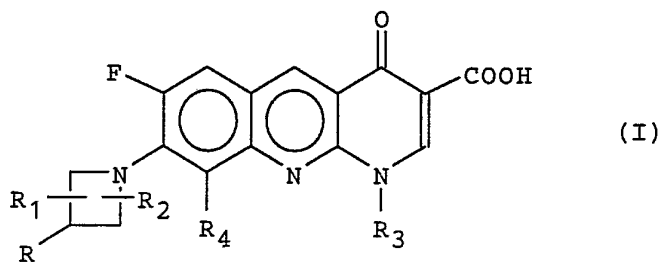
Ces nouveaux dérivés sont utiles comme antimicrobiens.

FR 2 681 865 - A1



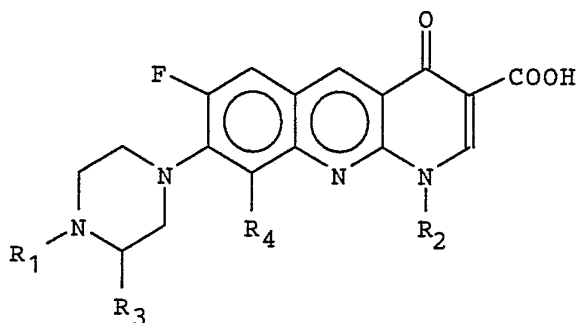
NOUVEAUX DERIVES DE LA BENZONAPHTYRIDINE-1,8, LEUR PREPARATION ET LES
COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la benzo[b]naphtyridine-1,8 de formule générale :



leurs sels, leur préparation et les compositions qui les contiennent.

Dans la demande de brevet EP 431 991 ont été décrits des dérivés de la benzonaphthyridine de structure :



10 dans laquelle R_1 est H, hydroxy ou alcoyle, R_2 est H, alcoyle, fluoroalcoyle, cycloalcoyle, alcoyloxy ou alcoylamino, R_3 est phényle ou phénylalcoyle éventuellement substitué, et R_4 est H ou un atome de fluor. Ces produits sont utiles comme agents antimicrobiens.

15 Il a été trouvé que les produits de formule générale (I) dans laquelle :

- R représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, amino, alcoylamino dont la partie alcoyle est éventuellement substituée par un radical amino ou hydroxy ou représente un radical dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent éventuellement former avec l'atome

d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, ou représente un radical cycloalcoylamino contenant 3 à 6 chaînons, ou un radical alcanoylamino, N-alcoyl N-alcanoyl amino ou aminoalcoylphénylamino,

- R₁ et R₂ identiques ou différents sont respectivement situés en position 2 et 3 et représentent des atomes d'hydrogène, des radicaux alcoyle, alcényle contenant 2 à 4 atomes de carbone, phényle, phényle substitué par un atome d'halogène, ou par un radical alcoyle, alcoyloxy, hydroxy, nitro, amino, alcoylamino, dialcoylamino ou halogénoalcoyle, ou bien R₁ et R₂ sont situés en position 2 et représentent des radicaux alcoyle,

- R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, fluoroalcoyle, carboxyalcoyle, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, fluorophényle, difluorophényle, alcoyloxy ou alcoylamino, et

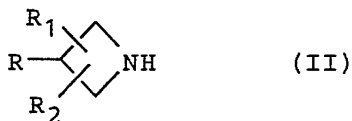
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor,

les radicaux alcoyle et alcanoyle cités ci-dessus étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone,

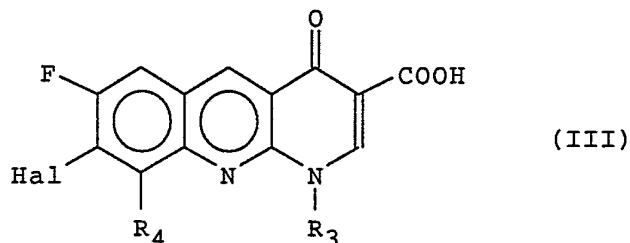
ainsi que leurs sels, et le cas échéant leurs stéréoisomères, manifestent une activité antibactérienne particulièrement intéressante.

Les produits de formule générale (I) peuvent exister à l'état de forme hydratée, il est entendu que ces hydrates entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par substitution d'une azétidine de formule générale :



dans laquelle R, R₁ et R₂ sont définis comme précédemment, sur une benzo[b]naphtyridine-1,8 de formule générale :



5 dans laquelle R₃ est défini comme précédemment, Hal est un atome de fluor, de chlore ou de brome si R₄ est hydrogène, ou bien Hal et R₄ sont simultanément des atomes de fluor.

L'action du dérivé de l'azétidine de formule générale (II) s'effectue généralement en présence d'un excès de ce dérivé comme accepteur d'acide dans des solvants organiques convenables. Il est possible
10 d'opérer avec ou sans solvant, à une température comprise entre 30 et 150°C. Lorsque l'on opère en présence d'un solvant, la réaction s'effectue avantageusement dans des solvants tels que la pyridine, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou l'acétonitrile.

15 Il peut être également avantageux d'opérer en présence d'un accepteur d'acide comme par exemple une base organique azotée (triéthylamine notamment), un carbonate alcalin (carbonate de sodium par exemple) ou un hydroxyde de métal alcalin ou alcalinoterreux.

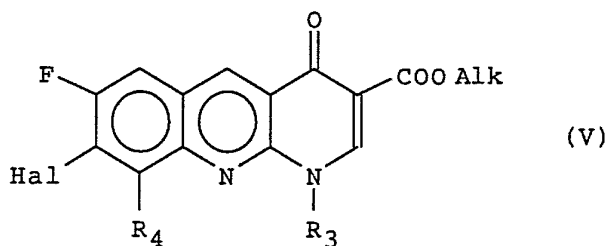
Il est entendu que, dans le cas où le symbole R₃ du produit de formule générale (III) est un atome d'hydrogène, ou lorsque R est un
20 radical amino, alcoylamino éventuellement substitué, cycloalcoyl-amino, ou aminoalcoylphénylamino, il est préférable de protéger préalablement le produit de départ. La protection et l'élimination du radical protecteur après la réaction, s'effectuent selon les méthodes habituelles.

25 La protection peut être réalisée par tout groupement compatible et dont la mise en oeuvre et l'élimination n'altère pas le reste de la

Dans les cas où l'on hydrolyse un ester de formule générale (IV) pour lequel R est un radical alcanoylamino ou N-alcoyl N-alcanoylamino ou pour lequel R est un radical amino protégé, il est entendu que selon les conditions employées on obtient soit l'acide pour lequel R est un radical alcanoylamino ou N-alcoyl N-alcanoylamino ou pour lequel R est un radical amino protégé, soit l'acide pour lequel l'hydrolyse de l'amide a été effectuée simultanément c'est à dire pour lequel R est un radical amino. Les conditions opératoires sont choisies en fonction du produit final attendu. Lorsque R est un radical amino protégé il est bien entendu avantageux d'éliminer le radical protecteur simultanément.

Lorsque R₃ représente un radical alcoylamino protégé, le radical protecteur peut être tout groupement protecteur d'amino compatible avec la molécule. Il est particulièrement avantageux de choisir un radical protecteur qui peut être éliminé simultanément à l'hydrolyse de l'ester.

Le dérivé de la benzo[b]naphthyridine-1,8 de formule générale (III) peut être obtenu à partir de l'ester correspondant de formule générale :

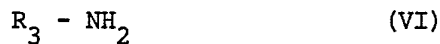


20

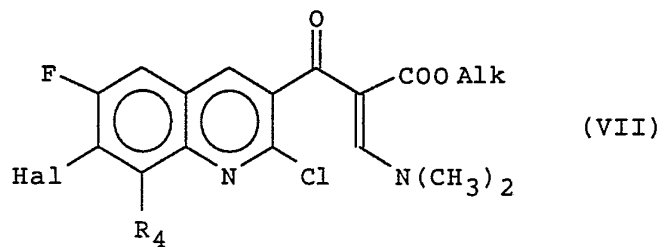
dans laquelle R₃, R₄, Hal et Alk sont définis comme précédemment, par application de la méthode décrite dans le brevet US 4 990 515 ou par analogie avec la technique décrite.

L'ester dérivé de la benzo[b]naphthyridine-1,8 de formule générale (V) peut être préparé par action de l'amino-3 triazine-1,2,4 (pour obtenir un produit pour lequel R₃ est un atome d'hydrogène) ou par action d'un produit de formule générale :

25



dans laquelle R_3 est alcoyle, fluoroalcoyle, carboxyalcoyle cyclo-
alcoyle, fluorophényle, difluorophényle, alcoyloxy ou alcoylamino
éventuellement protégé sur un dérivé de la quinoléine de formule
5 générale :



dans laquelle R_4 , Hal et Alk sont définis comme précédemment, suivie
de la cyclisation par action d'un agent accepteur d'acide.

Généralement, la réaction de l'amino-3 triazine-1,2,4 ou du produit
10 de formule générale (VI) est mise en oeuvre dans un solvant organique
comme un alcool (éthanol, méthanol par exemple) ou un solvant chloré
(trichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 10
et 25°C.

La cyclisation s'effectue dans un alcool à chaîne droite ou ramifiée
15 contenant 1 à 4 atomes de carbone, à une température comprise entre
20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

L'agent accepteur d'acide peut être notamment choisi parmi les bases
azotées (triéthylamine par exemple), le diaza-1,8-bicyclo[5.4.0]undé-
cène-7, ou un excès de l'amine employée.

20 Les dérivés de la benzo[b]naphtyridine de formule générale (III) et
(V) pour lesquels R_3 est un radical carboxyalcoyle, fluorophényle ou
difluorophényle sont des produits nouveaux. Il est entendu que ces
produits ainsi que leurs sels, lorsqu'ils existent, entrent aussi
dans le cadre de la présente invention.

Le dérivé de la quinoléine de formule générale (VII) peut être obtenu comme décrit dans le brevet US 4 990 515.

Les dérivés des aminoazétidines de formule générale (II) peuvent être préparés selon les procédés décrits par : T. Okutani et Coll. Chem. Pharm. Bull., 22 (7) 1490 (1974); S. Chatterjee et Coll. Chem. Comm., 93 (1968); D. Nisato et Coll. J. Heterocyclic. Chem., 22, 961 (1985); Akira Morimoto et Coll., Chem. Pharm. Bull., 21 (1), 228 (1973); A.G. Anderson et Coll., J. Org. Chem., 37, 3953 (1972); V.R. Gaertner., J. Org. Chem., 2972 (1967), J.N. Wells et Coll., J. Org. Chem., 34, 1477 (1969), J. Antibiotics, 39(9), 1243 (1986) et J. Pharm. Soc., 60(1), 156 (1971); EP 406 112; EP 314 362; EP 106 489; EP 324 298; JP 74 109 369 [C.A.83-9760 (1975)]; US 4 834 846 ou par analogie avec ces méthodes.

L'amino-3 phényl-3 azétidine peut être obtenue par réduction de l'azétidinone-2 correspondante, selon la méthode décrite dans J. Pharm. Sci., 60, 5, (1971). L'amino-3 phényl-3 azétidinone-2 est préparée par analogie avec la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc., 111, 1073 (1989) puis libération du radical protecteur de l'amine.

Le dérivé de benzo[b]naphtyridine-1,8 de formule générale (IV) peut être obtenu à partir de la benzo[b]naphtyridine de formule générale (V), par substitution d'un dérivé de l'azétidine de formule générale (II).

On opère avantageusement dans les conditions décrites précédemment pour obtenir un produit de formule générale (I) à partir d'une azétidine de formule générale (II) et d'une benzo[b]naphtyridine-1,8 de formule générale (III).

Selon l'invention, le cas échéant, lorsque l'on veut obtenir les stéréoisomères des dérivés de la benzonaphtyridine de formule générale (I), on effectue la séparation des formes stéréoisomères des azétidines de formule générale (II) par toute méthode connue et compatible avec la molécule. A titre d'exemple, la séparation s'effectue par acylation au moyen d'un acide ou d'un dérivé réactif

d'un acide chiral, séparation des isomères par chromatographie
liquide hautes performances, puis désacylation selon la méthode
décrite par P. G. Gasseman et coll., J. Am. Chem. Soc., 98 (5), 1275
5 stéréoisomères par chromatographie liquide hautes performances sur
phase chirale.

Les nouveaux produits selon la présente invention ainsi que leurs
intermédiaires de synthèse peuvent être éventuellement purifiés par
des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la
10 chromatographie.

Les produits selon la présente invention ainsi que leurs
intermédiaires de formule générale (III) et le cas échéant leurs
intermédiaires de formule générale (V) peuvent être transformés en
sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon
15 les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par
action d'une base métallique (par exemple alcaline ou
alcalino-terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine sur un produit selon
l'invention dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou
l'eau ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le
20 sel formé précipite après concentration éventuelle de sa solution, il
est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation.

Les nouveaux produits selon l'invention peuvent être également
transformés en sels d'addition avec les acides. Les produits de
formule générale (I) obtenus sous forme de ces sels, peuvent être
25 libérés et transformés en sels d'autres acides selon les méthodes
habituelles.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être
cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium)
ou avec les métaux alcalino-terreux (magnésium, calcium), le sel
30 d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine,
triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropyl-
amine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine,
N-benzyl phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphénylènedi-

amine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine), ainsi que les sels d'addition avec des acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou organiques (succinates, fumarates, maléates, méthanesulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates).

Les nouveaux dérivés de benzo[b]naphtyridine-1,8 de formule générale (I) selon la présente invention et leurs sels pharmaceutiquement acceptables présentent des propriétés antibactériennes particulièrement intéressantes. Ils manifestent une activité remarquable in vitro et in vivo sur les germes gram-positifs et d'une manière générale sur les germes responsables de la plupart des infections des voies aériennes hautes et basses. De plus les nouveaux dérivés de benzo[b]naphtyridine-1,8 de formule générale (I) manifestent une activité antibactérienne particulièrement intéressante sur les germes gram-négatifs.

In vitro, les produits de formule générale (I) se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 0,06 et 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur staphylococcus aureus IP 8203 et à une concentration comprise entre 0,25 et 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur Escherichia coli souche NIHJ JC2.

In vivo, les produits de formule générale (I) se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à staphylococcus aureus IP 8203 à des doses comprises entre 10 et 200 mg/kg par voie orale.

Par ailleurs les produits selon l'invention se sont révélés particulièrement intéressants sur mycoplasma à des concentrations comprises entre 0,0015 et 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Enfin les produits selon l'invention ne présentent pas de toxicité aux doses utilisées. Leur DL_{50} est généralement supérieure à 100 mg/kg par voie orale chez la souris.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

Acide (amino-3 azétidiny1-1)-8 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 :

Une suspension de 1,16 g d'acide difluoro-7,8 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 et de 1,38 g d'amino-3 azétidine dans 15 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée, sous agitation, à une température voisine de 95°C pendant 6 heures. Après refroidissement à environ 20°C, on ajoute au mélange réactionnel 100 cm³ d'eau. L'insoluble est essoré, lavé par 3 fois 20 cm³ d'eau repris par 100 cm³ d'eau et additionné de 4 cm³ d'acide méthanesulfonique N. Après élimination d'un léger insoluble par filtration sur silice diatomée et addition de 4 cm³ de soude aqueuse N, la suspension obtenue est concentrée sous pression réduite (20 kPa) à une température voisine de 60°C, à un volume d'environ 80 cm³. L'insoluble est essoré, lavé par 100 cm³ d'eau, 100 cm³ d'éthanol et recristallisé dans 150 cm³ de diméthylformamide. On obtient 0,7 g d'acide (amino-3 azétidiny1-1)-8 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 sous forme d'un solide jaune se décomposant à 358°C.

L'acide difluoro-7,8 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 est préparé comme décrit dans le brevet US 4 990 515.

L'amino-3 azétidine a été préparée selon la méthode décrite par Dino Nisato et coll., J. Het. Chem., 22, 961, (1985).

25 EXEMPLE 2

Acide (diméthylamino-3 azétidiny1-1)-8 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 :

Une suspension de 1,9 g de (diméthylamino-3 azétidiny1-1)-8 éthoxycarbonyl-3 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 dans 20 cm³ d'éthanol et 19 cm³ de potasse aqueuse 0,5 N est chauffée, sous agitation, à une température voisine de 80°C

pendant 5 heures. Après refroidissement à environ 5°C, le mélange réactionnel est additionné de 9,5 cm³ d'une solution aqueuse d'acide méthanesulfonique N. L'insoluble est essoré, lavé par 2 fois 10 cm³ d'eau, 3 fois 25 cm³ d'éthanol et recristallisé dans 125 cm³ de diméthylformamide. On obtient 1,4 g d'acide (diméthylamino-3 azétidiny-1)-8 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 sous forme d'un solide jaune se décomposant à 312°C.

La (diméthylamino-3 azétidiny-1)-8 éthoxycarbonyl-3 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 a été préparée de la manière suivante:

Une suspension de 2 g d'éthoxycarbonyl-3 difluoro-7,8 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8, de 1,2 g de dichlorhydrate de diméthylamino-3 azétidine et de 1,5 g de carbonate de sodium dans 30 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée, sous agitation à une température voisine de 95°C pendant 5 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 60 cm³ d'eau. L'insoluble est essoré et lavé par 3 fois 20 cm³ d'eau. On obtient 2 g de (diméthylamino-3 azétidiny-1)-8 éthoxycarbonyl-3 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 sous forme d'un solide jaune fondant à 224°C qui est utilisé sans autre purification pour les étapes ultérieures.

L'éthoxycarbonyl-3 difluoro-7,8 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 peut être préparé comme décrit dans le brevet US 4 970 213.

EXEMPLE 3

Acide (amino-3 azétidiny-1)-8 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 :

On opère dans les conditions décrites à l'exemple 2, mais à partir de 0,72 g d'(amino-3 azétidiny-1)-8 éthoxycarbonyl-3 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8. On obtient, sans

recristallisation, 0,6 g d'acide (amino-3 azétidinyl-1)-8 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 monohydraté, sous forme d'un solide jaune se décomposant à 306°C.

L'(amino-3 azétidinyl-1)-8 éthoxycarbonyl-3 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4
5 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 a été préparée dans les conditions décrites à l'exemple 2, mais à partir de 1,7 g d'éthoxycarbonyl-3 éthyl-1 difluoro-7,8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 et de 1,62 g de diméthanesulfonate d'amino-3 azétidine. Le produit brut est repris par 100 cm³ de
10 diméthylformamide et agité pendant 10 minutes à environ 150°C. Après refroidissement à environ 20°C, on élimine un insoluble par filtration. Le filtrat est concentré à sec, sous pression réduite (20 kPa) à environ 60°C. Le résidu est recristallisé dans 50 cm³ d'éthanol. On obtient 0,72 g d'(amino-3 azétidinyl-1)-8 éthoxy-
15 carbonyl-3 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 sous forme d'un solide jaune fondant à 255-256°C.

L'éthoxycarbonyl-3 éthyl-1 difluoro-7,8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b] naphtyridine-1,8 a été préparée comme décrit dans le brevet US 4 970 213.

20 EXEMPLE 4

Acide (diméthylamino-3 azétidinyl-1)-8 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 :

On opère dans les conditions décrites à l'exemple 2, mais à partir de 2 g de (diméthylamino-3 azétidinyl-1)-8 éthoxycarbonyl-3 éthyl-1
25 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8. On obtient 1,68 g d'acide (diméthylamino-3 azétidinyl-1)-8 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 sous forme d'un solide jaune se décomposant à 278°C.

La (diméthylamino-3 azétidinyl-1)-8 éthoxycarbonyl-3 éthyl-1 fluoro-7
30 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 a été préparée dans les conditions décrites à l'exemple 2, mais à partir de 1,7 g d'

éthoxycarbonyl-3 éthyl-1 difluoro-7,8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b] naphtyridine-1,8 et de 1,3 g de dichlorhydrate de diméthylamino-3 azétidine. Après réaction, le mélange réactionnel, refroidi à environ 20°C est versé dans 50 cm³ d'eau et extrait par 3 fois 100 cm³ de
5 dichlorométhane. Les extraits organiques réunis sont lavés par 3 fois 150 cm³ d'eau et séchés sur sulfate de magnésium. Après concentration à sec sous pression réduite (20 kPa) à environ 40°C, le résidu est repris par 50 cm³ d'éther éthylique, filtré et lavé par 2 fois par 50 cm³ du même solvant. On obtient 2 g de (diméthylamino-3 azéti-
10 danyl-1)-8 éthoxycarbonyl-3 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 sous forme d'un solide jaune fondant à 232°C qui est utilisé sans autre purification pour les étapes ultérieures.

EXEMPLE 5

Acide (amino-3 azétidanyl-1)-8 cyclopropyl-1 fluoro-7 oxo-4
15 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 :

On opère dans les conditions décrites à l'exemple 2, mais à partir de 1 g d'(amino-3 azétidanyl-1)-8 cyclopropyl-1 éthoxycarbonyl-3 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8. On obtient 0,56 g d'acide (amino-3 azétidanyl-1)-8 cyclopropyl-1 fluoro-7 oxo-4 di-
20 hydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 hémihydrate, sous forme d'un solide jaune se décomposant à 298-303°C.

L'(amino-3 azétidanyl-1)-8 cyclopropyl-1 éthoxycarbonyl-3 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 a été préparée dans les conditions de l'exemple 2, mais à partir de 1,7 g de cyclopropyl-1
25 éthoxycarbonyl-3 difluoro-7,8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 et de 1,88 g de diméthanesulfonate d'amino-3 azétidine. Après 1 recristallisation dans 50 cm³ d'éthanol, on obtient 1,05 g
d'(amino-3 azétidanyl-1)-8 cyclopropyl-1 éthoxycarbonyl-3 fluoro-7
30 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 sous forme d'un solide jaune fondant à 178-180°C.

La cyclopropyl-1 éthoxycarbonyl-3 difluoro-7,8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 peut être préparée comme décrit dans le brevet US 4 970 213.

EXEMPLE 6

5 Acide cyclopropyl-1 (diméthylamino-3 azétidiny1-1)-8 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 :

On opère dans les conditions décrites à l'exemple 4, mais à partir de 1,27 g de cyclopropyl-1 (diméthylamino-3 azétidiny1-1)-8 éthoxycarbonyl-3 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8. On obtient 0,8 g d'acide cyclopropyl-1 (diméthylamino-3 azétidiny1-1)-8 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 sous forme d'un solide jaune fondant à 264°C.

La cyclopropyl-1 (diméthylamino-3 azétidiny1-1)-8 éthoxycarbonyl-3 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 a été préparée dans les conditions décrites à l'exemple 4, mais à partir de 1,4 g de cyclopropyl-1 éthoxycarbonyl-3 difluoro-7,8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 et de 1,04 g de dichlorhydrate de diméthylamino-3 azétidine. Après concentration à sec des extraits organiques réunis, le solide obtenu est recristallisé dans 40 cm³ d'éthanol. On obtient 1,2 g de cyclopropyl-1 (diméthylamino-3 azétidiny1-1)-8 éthoxycarbonyl-3 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 sous forme d'un solide jaune fondant à 225°C.

EXEMPLE 7

25 Acide (amino-3 azétidiny1-1)-8 cyclopropyl-1 difluoro-7,9 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3 :

On opère dans les conditions décrites à l'exemple 2, mais à partir de 0,8 g d'(amino-3 azétidiny1-1)-8 cyclopropyl-1 éthoxycarbonyl-3 difluoro-7,9 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8. On obtient sans recristallisation 0,6 g d'acide (amino-3 azétidiny1-1)-8 cyclopropyl-1 difluoro-7,9 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridi-

ne-1,8 carboxylique-3 monohydraté, sous forme d'un solide jaune se décomposant à 308-312°C.

L'(amino-3 azétidiny1-1)-8 cyclopropyl-1 éthoxycarbonyl-3 difluoro-7,9 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 a été préparée dans les conditions de l'exemple 2, mais à partir de 1,3 g de cyclopropyl-1 éthoxycarbonyl-3 trifluoro-7,8,9 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 et de 1,32 g de diméthanesulfonate d'amino-3 azétidine. Après recristallisation dans 50 cm³ d'éthanol, on obtient 0,8 g d'(amino-3 azétidiny1-1)-8 cyclopropyl-1 éthoxycarbonyl-3 difluoro-7,9 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 sous forme d'un solide jaune fondant à 236-238°C.

La cyclopropyl-1 éthoxycarbonyl-3 trifluoro-7,8,9 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 a été préparée comme décrit dans le brevet US 4 970 213.

15 EXEMPLE 8

En opérant comme décrit dans les exemples précédents, on prépare les produits suivants :

- acide fluoro-7 méthyl-1 (méthylamino-3 azétidiny1-1)-8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 20 - acide (éthylamino-3 azétidiny1-1)-8 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide [(amino-2 éthyl)amino-3 azétidiny1-1]-8 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide fluoro-7 [(hydroxy-2 éthyl)amino-3 azétidiny1-1]-8 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 25 - acide (cyclopropylamino-3 azétidiny1-1)-8 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 [(pipéraziny1-1)-3 azétidiny1-1]-8 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;

- acide {[(amino-2 éthyl)-4 phényl] amino-3 azétidinyl-1}-8 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 phényl-3 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 5 - acide (amino-3 méthyl-3 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 diméthylamino-2 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide éthyl-1 fluoro-7 (méthylamino-3 azétidinyl-1)-8 oxo-4
10 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (éthylamino-3 azétidinyl-1)-8 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide [(amino-2 éthyl)amino-3 azétidinyl-1]-8 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 15 - acide éthyl-1 fluoro-7 [(hydroxy-2 éthyl)amino-3 azétidinyl-1]-8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (cyclopropylamino-3 azétidinyl-1)-8 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 [(pipérazinyl-1)-3 azétidinyl-1]-8
20 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide {[(amino-2 éthyl)-4 phényl] amino-3 azétidinyl-1}-8 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 phényl-3 azétidinyl-1)-8 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 25 - acide (amino-3 méthyl-3 azétidinyl-1)-8 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;

- acide (amino-3 diméthylamino-2 azétidinyl-1)-8 éthyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide cyclopropyl-1 fluoro-7 (méthylamino-3 azétidinyl-1)-8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 5 - acide cyclopropyl-1 (éthylamino-3 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide [(amino-2 éthyl)amino-3 azétidinyl-1]-8 cyclopropyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide cyclopropyl-1 fluoro-7 [(hydroxy-2 éthyl)amino-3 azétidinyl-1]-8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 10 - acide cyclopropyl-1 (cyclopropylamino-3 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide cyclopropyl-1 fluoro-7 oxo-4 [(pipérazinyl-1)-3 azétidinyl-1]-8 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 15 - acide {[(amino-2 éthyl)-4 phényl] amino-3 azétidinyl-1}-8 cyclopropyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 phényl-3 azétidinyl-1)-8 cyclopropyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 20 - acide (amino-3 méthyl-3 azétidinyl-1)-8 cyclopropyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 difluoro-7,9 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 diméthylamino-2 azétidinyl-1)-8 cyclopropyl-1 fluoro-7 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 25 - acide fluoro-7 méthylamino-1 (méthylamino-3 azétidinyl-1)-8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;

- acide (éthylamino-3 azétidiny1-1)-8 fluoro-7 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide [(amino-2 éthyl)amino-3 azétidiny1-1]-8 fluoro-7 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 5 - acide fluoro-7 [(hydroxy-2 éthyl)amino-3 azétidiny1-1]-8 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (cyclopropylamino-3 azétidiny1-1)-8 fluoro-7 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide fluoro-7 méthylamino-1 oxo-4 [(pipéraziny1-1)-3 azétidiny1-1]-8 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 10 - acide {[(amino-2 éthyl)-4 phényl] amino-3 azétidiny1-1}-8 fluoro-7 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 phényl-3 azétidiny1-1)-8 fluoro-7 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 15 - acide (amino-3 méthyl-3 azétidiny1-1)-8 fluoro-7 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 diméthylamino-2 azétidiny1-1)-8 fluoro-7 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 20 - acide fluoro-7 (fluoro-2 éthyl)-1 (méthylamino-3 azétidiny1-1)-8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (éthylamino-3 azétidiny1-1)-8 fluoro-7 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 25 - acide [(amino-2 éthyl)amino-3 azétidiny1-1]-8 fluoro-7 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;

- acide fluoro-7 (fluoro-2 éthyl)-1 [(hydroxy-2 éthyl)amino-3 azétidinyl-1]-8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (cyclopropylamino-3 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide fluoro-7 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 [(pipérazinyl-1)-3 azétidinyl-1]-8 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide [(amino-2 éthyl)-4 phényl] amino-3 azétidinyl-1]-8 fluoro-7 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 phényl-3 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 méthyl-3 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 diméthylamino-2 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide fluoro-7 (méthylamino-3 azétidinyl-1)-8 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (éthylamino-3 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide [(amino-2 éthyl)amino-3 azétidinyl-1]-8 fluoro-7 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide fluoro-7 [(hydroxy-2 éthyl)amino-3 azétidinyl-1]-8 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (cyclopropylamino-3 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;

- acide fluoro-7 oxo-4 [(pipérazinyl-1)-3 azétidinyl-1]-8 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide {[(amino-2 éthyl)-4 phényl] amino-3 azétidinyl-1}-8 fluoro-7 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 5 - acide (amino-3 phényl-3 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 méthyl-3 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 diméthylamino-2 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 10 - acide difluoro-7,9 méthyl-1 (méthylamino-3 azétidinyl-1)-8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide difluoro-7,9 (éthylamino-3 azétidinyl-1)-8 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 15 - acide [(amino-2 éthyl)amino-3 azétidinyl-1]-8 difluoro-7,9 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide difluoro-7,9 [(hydroxy-2 éthyl)amino-3 azétidinyl-1]-8 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (cyclopropylamino-3 azétidinyl-1)-8 difluoro-7,9 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 20 - acide difluoro-7,9 méthyl-1 oxo-4 [(pipérazinyl-1)-3 azétidinyl-1]-8 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide {[(amino-2 éthyl)-4 phényl] amino-3 azétidinyl-1}-8 difluoro-7,9 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 25 - acide (amino-3 phényl-3 azétidinyl-1)-8 difluoro-7,9 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;

- acide (amino-3 méthyl-3 azétidiny1-1)-8 difluoro-7,9 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 diméthylamino-2 azétidiny1-1)-8 difluoro-7,9 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 5 - acide difluoro-7,9 éthyl-1 (méthylamino-3 azétidiny1-1)-8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (éthylamino-3 azétidiny1-1)-8 difluoro-7,9 éthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide [(amino-2 éthyl)amino-3 azétidiny1-1]-8 difluoro-7,9 éthyl-1
10 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide difluoro-7,9 éthyl-1 [(hydroxy-2 éthyl)amino-3 azéti-
diny1-1]-8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (cyclopropylamino-3 azétidiny1-1)-8 difluoro-7,9 éthyl-1
oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 15 - acide difluoro-7,9 éthyl-1 oxo-4 [(pipéraziny1-1)-3 azétidin-
yl-1]-8 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide {[(amino-2 éthyl)-4 phényl] amino-3 azétidiny1-1}-8
difluoro-7,9 éthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8
carboxylique-3;
- 20 - acide (amino-3 phényl-3 azétidiny1-1)-8 difluoro-7,9 éthyl-1 oxo-4
dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 méthyl-3 azétidiny1-1)-8 difluoro-7,9 éthyl-1 oxo-4
dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 diméthylamino-2 azétidiny1-1)-8 difluoro-7,9
25 éthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide cyclopropyl-1 difluoro-7,9 (méthylamino-3 azétidiny1-1)-8
oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;

- acide cyclopropyl-1 (éthylamino-3 azétidinyl-1)-8 difluoro-7,9 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide [(amino-2 éthyl)amino-3 azétidinyl-1]-8 cyclopropyl-1 difluoro-7,8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 5 - acide cyclopropyl-1 difluoro-7,9 [(hydroxy-2 éthyl)amino-3 azétidinyl-1]-8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide cyclopropyl-1 (cyclopropylamino-3 azétidinyl-1)-8 difluoro-7,8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide cyclopropyl-1 difluoro-7,9 oxo-4 [(pipérazinyl-1)-3 azétidinyl-1]-8 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 10 - acide {[(amino-2 éthyl)-4 phényl] amino-3 azétidinyl-1}-8 cyclopropyl-1 difluoro-7,9 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 phényl-3 azétidinyl-1)-8 cyclopropyl-1 difluoro-7,9 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 15 - acide (amino-3 méthyl-3 azétidinyl-1)-8 cyclopropyl-1 difluoro-7,9 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 diméthylamino-2 azétidinyl-1)-8 cyclopropyl-1 difluoro-7,8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 20 - acide difluoro-7,9 méthylamino-1 (méthylamino-3 azétidinyl-1)-8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (éthylamino-3 azétidinyl-1)-8 difluoro-7,9 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide [(amino-2 éthyl)amino-3 azétidinyl-1]-8 difluoro-7,9 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 25

- acide difluoro-7,9 [(hydroxy-2 éthyl)amino-3 azétidiny-1]-8 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (cyclopropylamino-3 azétidiny-1)-8 difluoro-7,9 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 5 - acide difluoro-7,9 méthylamino-1 oxo-4 [(pipéraziny-1)-3 azétidiny-1]-8 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide {[(amino-2 éthyl)-4 phényl] amino-3 azétidiny-1}-8 difluoro-7,9 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 10 - acide (amino-3 phényl-3 azétidiny-1)-8 difluoro-7,9 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 méthyl-3 azétidiny-1)-8 difluoro-7,9 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 15 - acide (amino-3 diméthylamino-2 azétidiny-1)-8 difluoro-7,9 méthylamino-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide difluoro-7,9 (fluoro-2 éthyl)-1 (méthylamino-3 azétidiny-1)-8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 20 - acide difluoro-7,9 (éthylamino-3 azétidiny-1)-8 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide [(amino-2 éthyl)amino-3 azétidiny-1]-8 difluoro-7,9 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 25 - acide difluoro-7,9 (fluoro-2 éthyl)-1 [(hydroxy-2 éthyl)amino-3 azétidiny-1]-8 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;

- acide (cyclopropylamino-3 azétidinyl-1)-8 difluoro-7,9 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide difluoro-7,9 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 [(pipérazinyl-1)-3 azétidin-yl-1]-8 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 5 - acide {[(amino-2 éthyl)-4 phényl] amino-3 azétidinyl-1}-8 difluoro-7,9 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 phényl-3 azétidinyl-1)-8 difluoro-7,9 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 10 - acide (amino-3 méthyl-3 azétidinyl-1)-8 difluoro-7,9 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (amino-3 diméthylamino-2 azétidinyl-1)-8 difluoro-7,9 (fluoro-2 éthyl)-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 15 - acide fluoro-7 (méthylamino-3 azétidinyl-1)-8 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (éthylamino-3 azétidinyl-1)-8 fluoro-7 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide [(amino-2 éthyl)amino-3 azétidinyl-1]-8 difluoro-7,9 oxo-4
- 20 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide difluoro-7,9 [(hydroxy-2 éthyl)amino-3 azétidinyl-1]-8 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- acide (cyclopropylamino-3 azétidinyl-1)-8 difluoro-7,9 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;
- 25 - acide difluoro-7,9 oxo-4 [(pipérazinyl-1)-3 azétidin-yl-1]-8 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;

- acide {[amino-2 éthyl)-4 phényl] amino-3 azétidinyl-1}-8 difluoro-7,8 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;

5 - acide (amino-3 phényl-3 azétidinyl-1)-8 difluoro-7,9 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;

- acide (amino-3 méthyl-3 azétidinyl-1)-8 difluoro-7,9 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;

- acide (amino-3 diméthylamino-2 azétidinyl-1)-8 difluoro-7,9 oxo-4 t.butyl-1 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3;

10 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques utilisables en médecine humaine ou vétérinaire qui contiennent comme produit actif au moins un produit de formule générale (I) à l'état pur (sous forme libre ou sous forme de sel) ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou
15 adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables. Ces compositions peuvent être utilisées par voie orale, parentérale ou rectale.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des gélules, des pilules, des poudres ou des
20 granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention peut être mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut
25 utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

30 Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des

émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, et des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également
5 contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, émulsifiants, dispersants ou isotonisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées
10 sous forme de compositions solides stériles qui seront dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui peuvent contenir, outre le produit
15 actif, des excipients tels que le beurre de cacao ou la suppo-cire.

En thérapeutique humaine ou vétérinaire, les compositions selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie qu'il
20 estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 0,2 et 1 g de produit actif deux fois par jour, par voie orale ou parentérale pour un adulte.

25 L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre une composition selon l'invention :

Exemple

On prépare selon les techniques habituelles des comprimés dosés à 250 mg de produit actif, ayant la composition suivante :

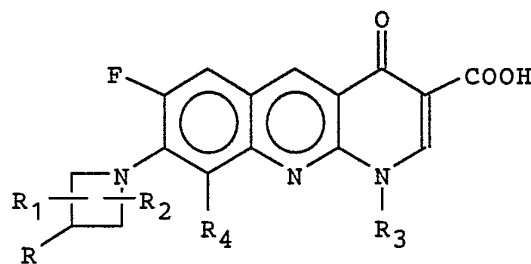
- acide (amino-3 azétidiny-1)-8 cyclopropyl-1 fluoro-7 méthyl-1 oxo-4 dihydro-1,4 benzo[b]naphtyridine-1,8 carboxylique-3	250 mg
- amidon	50 mg
- lactose	35 mg
5 - talc	15 mg

Les produits de formule générale (I) sont également intéressants dans le domaine de l'agrochimie pour les traitements antibactériens des plantes et des végétaux. Il est entendu que les compositions à usage agrochimique renfermant un produit de formule générale (I) entrent
10 aussi dans le cadre de la présente invention.

Par ailleurs, les produits de formule générale (I) peuvent également être utilisés comme agents de conservation ou de désinfection des matières organiques ou minérales. Notamment dans l'industrie des colorants, de matières grasses, du papier, du bois, des polymères ou
15 encore dans l'industrie textile, l'industrie alimentaire ou le traitement des eaux. Il est également entendu que les compositions renfermant un produit de formule générale (I) à l'état pur ou sous forme d'association avec des diluants ou adjuvants compatibles, entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

REVENDICATIONS

1 - Un nouveau dérivé de la benzo[b]naphtyridine-1,8 caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



5

dans laquelle,

- R représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, amino, alcoylamino dont la partie alcoyle est éventuellement substituée par un radical amino ou hydroxy ou représente un radical dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent éventuellement former avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, ou représente un radical cycloalcoylamino contenant 3 à 6 chaînons, ou un radical alcanoylamino, N-alcoyl N-alcanoyl amino ou aminoalcoylphénylamino,

15

- R₁ et R₂ identiques ou différents sont respectivement situés en position 2 et 3 et représentent des atomes d'hydrogène, des radicaux alcoyle, alcényle contenant 2 à 4 atomes de carbone, phényle, phényle substitué par un atome d'halogène, ou par un radical alcoyle, alcoyloxy, hydroxy, nitro, amino, alcoylamino, dialcoylamino ou halogénoalcoyle, ou bien R₁ et R₂ sont situés en position 2 et représentent des radicaux alcoyle,

20

- R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, fluoro-alcoyle, carboxyalcoyle, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, fluorophényle, difluorophényle, alcoyloxy ou alcoylamino, et

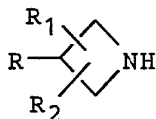
25

- R₄ représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor,

les radicaux alcoyle et alcanoyle cités ci-dessus étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone,

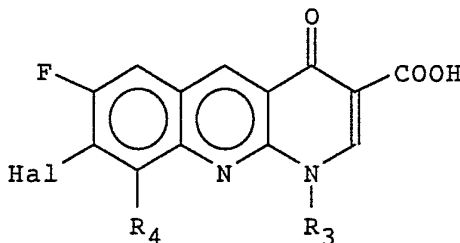
sous ses formes stéréoisomères ou leurs mélanges ainsi que ses sels métalliques, ses sels d'addition avec les bases azotées, ses sels d'addition avec les acides et ses formes hydratées.

2 - Procédé de préparation d'un dérivé de la benzo[b]naphthyridine-1,8 selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un dérivé de l'azétidine de formule générale :



10

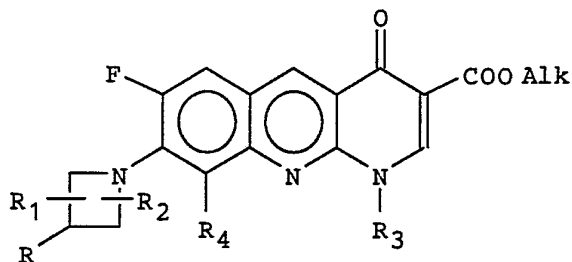
dans laquelle R, R₁ et R₂ sont définis comme dans la revendication 1, sur une benzo[b]naphthyridine-1,8 de formule générale :



dans laquelle R₃ et R₄ sont définis comme dans la revendication 1 et Hal est un atome de fluor, de chlore ou de brome, si R₄ est un atome d'hydrogène, ou Hal et R₄ sont simultanément des atomes de fluor, puis éventuellement transforme le produit obtenu en un sel.

3 - Procédé de préparation d'un dérivé de la benzo[b]naphthyridine-1,8 selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on transforme l'ester de formule générale :

20

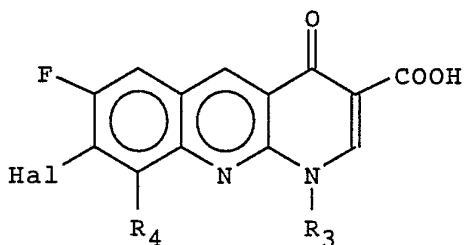


dans laquelle R_1 , R_2 et R_4 sont définis comme dans la revendication 1, R est défini comme dans la revendication 1 ou représente un radical amino protégé, R_3 est défini comme dans la revendication 1 ou

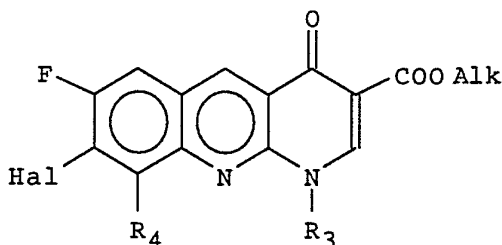
5 représente un radical alcoylamino protégé et Alk est un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone, par toute méthode connue pour obtenir un acide à partir d'un ester, sans toucher au reste de la molécule, puis, le cas échéant, élimine le groupement protecteur du radical alcoylamino, et/ou éventuellement

10 prépare le sel du dérivé de benzo[b]naphthyridine obtenu.

4 - Un dérivé de la benzo[b]naphthyridine répondant à la formule générale :



ou répondant à la formule générale :



15

dans lesquelles R_4 et Hal sont définis comme dans la revendication 2, Alk est défini comme dans la revendication 3 et R_3 représente un radical carboxyalcoyle, fluorophényle ou difluorophényle ainsi que,

lorsqu'ils existent, ses sels métalliques ou ses sels d'addition avec une base azotée.

5 - Composition caractérisée en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon la revendication 1, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP-A-0 388 298 (ESTEVE) * revendications 1,5,6 * -----	1,5
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
19 JUIN 1992		ALFARO FAUS I.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)