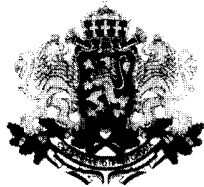


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 100041A

(51) C07D401/04

C07D491/06

A61K 31/395

C07D209/44

C07D471/04

C07D498/04

C07D513/14

C07D521/00

A61K 31/47

A61K 31/44

A61K 31/645

A61K 31/40

(21) Заявителски № 100041

(22) Заявено на 02.10.1995

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 4435479 (32) 04.10.1994 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 5 | 31.05.1996

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

BAYER AKTIENGESellschaft , . , D-
51368 LEVERKUSEN , . (DE) ;

(72) Изобретател(и):

PETERSEN , Uwe . , D-51375 Leverkusen (DE) ;
SCHENKE , Thomas . , D-51469 Bergisch
Gladbach (DE) ; BREMM , Klaus-Dieter . ,
45661 Recklinghausen (DE) ; ENDERMANN ,
Rainer . , D-42113 Wuppertal (DE) ;

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев , 1124 София , ул.
"Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

(54) ПРОИЗВОДНИ НА ХИНОЛОН-И НАФТИРИДОНКАРБОНОВИ КИСЕЛИНИ

(57) Новите производни са заместени в 7-ма позиция с бицикличен аминен радикал с две ненаситени връзки. Изобретението се отнася до солите им, до метод за тяхното получаване и до антибактериалните средства, които ги съдържат. Съединенията и техните фармацевтично приложими хидрати, киселинноприсъединителни соли и алкалните, алкалоземните, сребърните и гуанидиновите соли на съответните карбонови киселини при добра поносимост от организма проявяват силно антибактериално действие.

11 претенции , 0

BG 100041A

09.10.95

A-450/95-ГП

51368 Leverkusen



ПРОИЗВОДНИ НА ХИНОЛОН- И НАФТИРИДОНКАРБОНОВИ КИСЕЛИНИ

Област на техниката

Изобретението се отнася до нови производни на хинолон- и нафтиридонкарбонови киселини, които са заместени в 7-ма позиция с бицикличен аминов радикал с две ненаситени връзки, до техни соли, до метод за тяхното получаване, както и до антибактериални средства, които ги съдържат.

Предшестващо състояние на техниката

От патентните заявки EP 520 240, DE 42 30 804, DE 43 29 600 (Bayer), както и от JP 4 253 973 (Banyu) са известни хинолонкарбонови киселини, които са заместени в 7-ма позиция с бицикличен аминов радикал с една ненаситена връзка. Тези съединения се отличават със силно антибактериално действие. Те притежават обаче недостатъка да проявяват силно генотоксично действие, което прави невъзможно приложението им като лекарствени средства. Задачата на изобретението се състои

02.10.95
2

затова в намирането на съединения, които при силно антибактериално действие проявяват понижени гентоксични свойства.

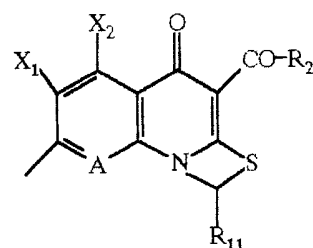
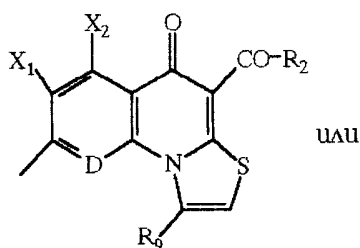
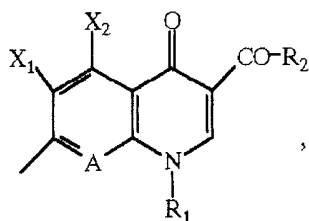
Техническа същност на изобретението

Беше открито, че съединенията с формула (I)

T-Q (I)

в която

Q означава радикал с формули



където

R₁ означава с халоген или хидрокси еднократно или двукратно евентуално заместен алкил с 1 до 4 въглеродни атоми, алкенил с 2 до 4 въглеродни атоми, с 1 или 2 флуорни атоми евентуално заместен циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атоми, бицикло[1.1.1]пент-1-ил, 1,1-диметилпропаргил, 3-оксетанил, метокси, амино, метиламино, диметиламино, с халоген, амино или хидрокси еднократно или двукратно евентуално заместен фенил,

R₂ означава хидрокси, с хидрокси, метокси, амино, диметиламино евентуално заместен алкокси с 1 до 3 въглеродни атоми, бензилокси или (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилокси, ацетоксиметил-окси, пивалоилоксиметилокси, 5-инданилокси, фталидинилокси, 3-ацетокси-2-оксибутилокси, нитрометил или гуалкоксикарбонил-метил с 1 до 2 въглеродни атоми във всяка алкилова част,

R₉ означава водород или с метокси, хидрокси или халоген евентуално заместен алкил с 1 до 3 въглеродни атоми,

R₁₁ означава водород, CH₃ или CH₂F,

X_1 означава халоген или нитро,

X_2 означава водород, халоген, амино, хидрокси, метокси, меркапто, метил, халогенметил или винил,

A означава N или $C-R_7$, където

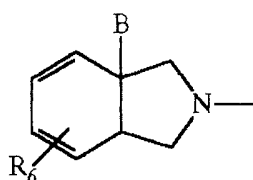
R_7 означава водород, халоген, CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$, CH_3 , CN , $CH=CH_2$ или $C\equiv CH$ или образува също така заедно с R_1 мост със структура $-*O-CH_2-CH-CH_3$, $-*S-CH_2-CH_2-Q$ $-*S-CH_2-CH-CH_3$, $-*CH_2-CH_2-CH-CH_3$ или $-O*-CH_2-N-R_8$, при което маркираният с $*$ атом е свързан с въглерода на A и където

R_8 означава водород, метил или формил, и

D означава N или $C-R_{10}$, където

R_{10} означава водород, халоген, CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$ или CH_3 , или може да образува заедно с R_9 мост със структура $-*O-CH_2-$, $-*NH-CH_2-$, $-*N(CH_3)-CH_2-$, $-*N(C_2H_5)-CH_2-$, $-*N(c-C_3H_5)-CH_2-$ или $-*S-CH_2-$, при което маркираният с $*$ атом е свързан с въглерода на D , и

T означава радикал с формула



където

B означава $(CH_2)_m-NR_3R_4$ или $(CH_2)_m-OR_5$, където

m означава 0 или 1,

R_3 означава водород, метил или алкоксикарбонил с 1 до 4 въглеродни атоми в алкиловата част,

R_4 означава водород или метил и

R_5 означава водород или метил и

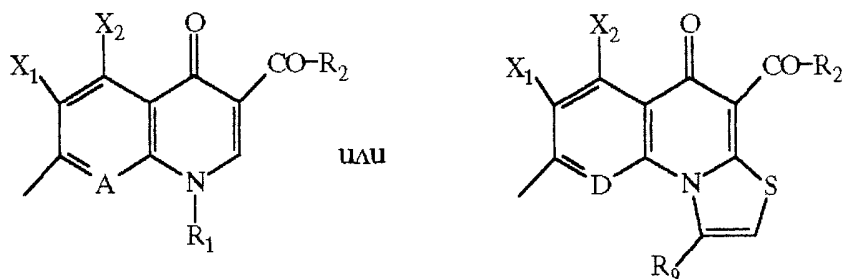
R_6 означава водород или метил,

и техните фармацевтично приемливи хидрати и киселиноприсъединителни соли, както и алкалните, алкалоземните,

сребърните и гуанидиновите соли на съответните карбонови киселини, проявяват, при добра поносимост, силно антибактериално действие спрямо грамположителни бактерии.

Предпочитат се съединенията с формула (I),
където

Q представлява радикал с формули



където

R_1 означава с халоген еднократно или двукратно евентуално заместен алкил с 1 до 4 въглеродни атоми, алкенил с 2 до 3 въглеродни атоми, с 1 флуорен атом евентуално заместен циклоалкил с 3 до 4 въглеродни атоми, бицикло[1.1.1]пент-1-ил, 1,1-диметилпропаргил, 3-оксетанил, метиламино, с флуор, амино или хидрокси еднократно или двукратно евентуално заместен фенил,

R_2 означава хидрокси, алкокси с 1 до 2 въглеродни атоми, бензилокси или (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси,

R_9 означава водород или с флуор еднократно до трикратно евентуално заместен алкил с 1 до 2 въглеродни атоми,

X_1 означава флуор или хлор,

X_2 означава водород, халоген, амино, метил, трифлуорометил или винил,

A означава N или C- R_7 , където

R_7 означава водород, халоген, CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$, CH_3 , CN , $CH=CH_2$ или $C\equiv CH$ или образува също така заедно с R_1 мост със структура $-O-CH_2-CH-CH_3$, $-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH-CH_3$ или

02.10.95
5

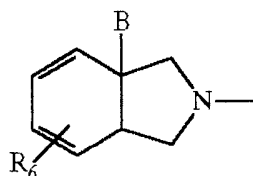
-*O-CH₂-N-R₈, при което маркираният с * атом е свързан с въглерода на А и където

R₈ означава водород или метил или формил, и

D означава N или C-R₁₀, където

R₁₀ означава водород, флуор, хлор, CF₃, OCH₃ или CH₃, или може да образува заедно с R₉ мост със структура -*O-CH₂-, -*N(CH₃)-CH₂-, -*N(C₂H₅)-CH₂-, -*N(c-C₃H₅)-CH₂- или -*S-CH₂-, при което маркираният с * атом е свързан с въглерода на D, и

T означава радикал с формула



където

B означава -NR₃R₄ или -OH, където

R₃ означава водород или метил,

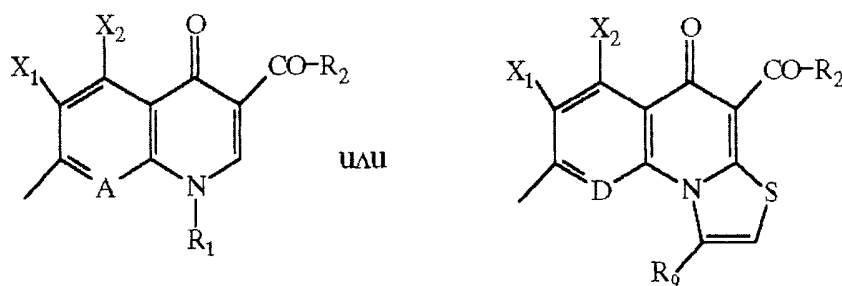
R₄ означава водород или метил и

R₆ означава водород

и техните фармацевтично приемливи хидрати и киселиноприсъединителни соли, както и алкалните, алкалоземните, сребърните и гуанидиновите соли на съответните карбонови киселини.

Особено се предпочитат съединенията с формула (I), където

Q представлява радикал с формула



където

R_1 означава с флуор еднократно или двукратно евентуално заместен алкил с 1 до 4 въглеродни атоми, винил, с 1 флуорен атом евентуално заместен циклоалкил, с флуор еднократно или двукратно евентуално заместен фенил,

R_2 означава хидрокси, алкокси с 1 до 2 въглеродни атоми или (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси,

R_9 означава водород или с флуор еднократно до трикратно евентуално заместен метил,

X_1 означава флуор,

X_2 означава водород, флуор, амино, метил или винил,

A означава N или C- R_7 , където

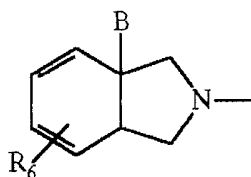
R_7 означава водород, флуор, хлор, бром, CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$, CH_3 , CN , $CH=CH_2$ или $C\equiv CH$ или образува също така заедно с R_1 мост със структура $-O-CH_2-CH-CH_3$ или $-O-CH_2-N-R_8$, при което маркираният с * атом е свързан с въглерода на A и където

R_8 означава водород или метил,

D означава N или C- R_{10} , където

R_{10} означава водород, флуор, хлор или OCH_3 или може да образува заедно с R_9 мост със структура $-O-CH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2-$, $-N(C_2H_5)-CH_2-$ или $-S-CH_2-$, при което маркираният с * атом е свързан с въглерода на D, и

T означава радикал с формула



където

B означава $-NH_2$ и

R_6 означава водород

и техните фармацевтично приемливи хидрати и киселиноприсъединителни соли, както и алкалните, алкалоземните, сребърните и гуанидиновите соли на съответните карбонови киселини.

Освен това беше открито, че съединенията с формула (I) се получават чрез взаимодействие на съединения с формула (II)

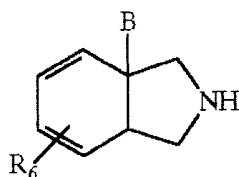


където

Q има значението, дадено по-горе и

Y означава отцепваща се група като халоген, особено флуор или хлор

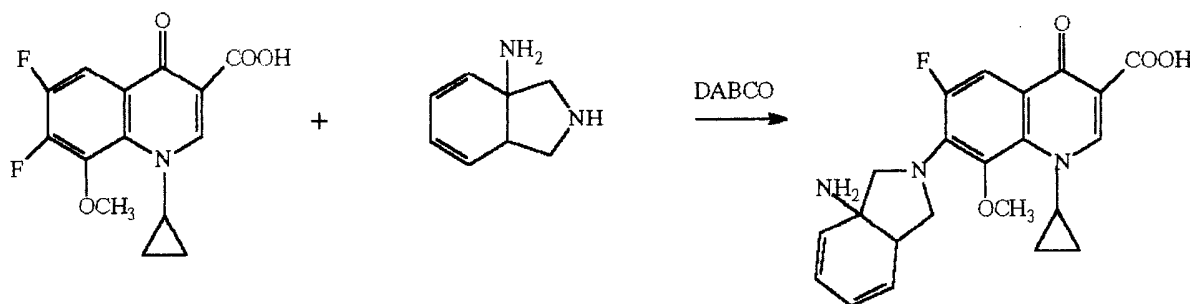
със съединения с формула (III)



(III)

където B и R_6 имат значенията, дадени по-горе, евентуално в присъствие на средства, свързващи киселината и евентуално при отцепване на съществуващи защитни групи.

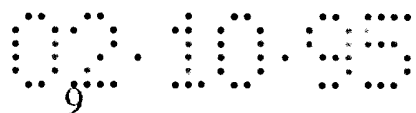
Ако като изходни вещества се използват напр. 6,7-дифлуор-1-циклопропил-1,4-дихидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина и 1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин, то реакцията може да се представи със следната схема:



DABCO = 1,4-гуазабицикло[2.2.2]октан

Използваните като изходни съединения с формула (II) са известни или могат да се получат по известни методи. Те могат да се вложат евентуално и като рацемични, както и като енантиомерно чисти съединения. При недостатъчна реактивност, съединенията с формула (II) могат да се вложат като хелатни комплекси на бор. Като примери могат да се посочат:

7-хлор-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 1-циклопропил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 6-хлор-1-циклопропил-7,8-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 1-циклопропил-6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 5-бром-1-циклопропил-6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 5-бром-1-(2,4-дифлуорфенил)-6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 1-циклопропил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-8-метил-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-етил-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 7-хлор-6-флуор-1-етил-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 7-хлор-6-флуор-1,4-дихидро-1-(2-хидроксиетил)-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-(2-флуоретил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 7-хлор-6-флуор-1,4-дихидро-1-метокси-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 7-хлор-6-флуор-1,4-дихидро-1-метиламино-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-1-фенил-3-хиолинкарбонова киселина, 7-хлор-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонова киселина, етилов естер на 7-хлор-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонова киселина, етилов естер на 1-циклопропил-6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова



киселина, 9,10-дифлуор-2,3-дихидро-3-метил-7-оксо-7Н-пиридо-[1,2,3-de][1,4]бензоксазин-6-карбонова киселина, 8,9-дифлуор-6,7-дихидро-5-метил-1-оксо-1Н, 5Н-бензо[i,j]-хинолизин-2-карбонова киселина, 7-хлор-6-флуор-1-фенил-1,4-дихидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонова киселина, етилов естер на 7-хлор-6-флуор-1-(4-флуорфенил)-1,4-дихидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонова киселина, 6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-1-метиламино-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 1-амино-6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-1-диметиламино-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-(4-флуорфенил)-1,4-дихидро-8-метил-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 7-хлор-6-флуор-1-(4-флуорфенил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 7-хлор-6-флуор-1-(2,4-дифлуорфенил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 6,7,8-трифлуор-1-(4-флуорфенил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 1-циклопропил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-5-метил-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 7-хлор-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-5-метил-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонова киселина, 7-хлор-6-флуор-1-(2,4-дифлуорфенил)-1,4-дихидро-5-метил-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонова киселина, 6,7-дифлуор-1,4-дихидро-1-(3-оксетанил)-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-1-(3-оксетанил)-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 1-(бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 7-хлор-1-(1,1-диметилпропаргил)-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонова киселина, 6,7,8-трифлуор-1-(2,4-дифлуорфенил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина, 6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-1-фенил-3-хиолинкарбонова киселина, 7-хлор-1-етил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонова киселина, 6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-1-винил-3-хиолинкарбонова киселина, 1-циклопропил-5,6,7,8-тетрафлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хиолинкарбонова киселина,

5-амино-1-циклопропил-6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолин-карбонова киселина, 1-циклопропил-6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-5-хидрокси-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 1-циклопропил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, етилов естер на 7-хлор-1-(2,4-дифлуорфенил)-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонова киселина, 1-циклопропил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-8-винил-3-хинолинкарбонова киселина, 1-циклопропил-8-етинил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолин-карбонова киселина, 9,10-дифлуор-3-метил-7-оксо-2,3-дихидро-7Н-пиридо[1,2,3-d,e][1,3,4]-бензоксагуазин-6-карбонова киселина, 8-амино-9,10-дифлуор-3-метил-7-оксо-2,3-дихидро-7Н-пиридо[1,2,3-d,e][1,3,4]-бензоксагуазин-6-карбонова киселина, 7,8-дифлуор-5-оксо-9,1-[(N-метилимино)метано]-5Н-тиазоло[3,2-a]-хинолин-4-карбонова киселина, 7,8-дифлуор-5-оксо-9,1-[(N-етилимино)метано]-5Н-тиазоло[3,2-a]-хинолин-4-карбонова киселина, 7,8-дифлуор-5-оксо-9,1-(епоксиметано)-5Н-тиазоло[3,2-a]-хинолин-4-карбонова киселина, 7,8-дифлуор-5-оксо-9,1-(епитиометано)-5Н-тиазоло[3,2-a]-хинолин-4-карбонова киселина, 7,8-дифлуор-1-метил-5-оксо-5Н-тиазоло[3,2-a]-хинолин-4-карбонова киселина, 8-бром-6,7-дифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 8-хлор-6,7-дифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 6,7,8-трифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 5,6,7,8-тетрафлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 8-етинил-6,7-дифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-4-оксо-8-трифлуорметил-3-хинолин-

карбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-8-дифлуорметокси-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-5-метил-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 5-амино-6,7,8-трифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 8-бром-6,7-дифлуор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 8-хлор-6,7-дифлуор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 6,7,8-трифлуор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 5,6,7,8-тетрафлуор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 8-етинил-6,7-дифлуор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-4-оксо-8-трифлуорметил-3-хинолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-8-дифлуорметокси-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-5-метил-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 5-амино-6,7,8-трифлуор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, 6,7-дифлуор-4-оксо-4Н-[1,3]тиацето[3,2-а]хинолин-3-карбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-метил-4-оксо-4Н-[1,3]тиацето[3,2-а]хинолин-3-карбонова киселина, 6,7-дифлуор-1-флуорметил-4-оксо-4Н-[1,3]тиацето[3,2-а]хинолин-3-карбонова киселина, В(О-СО-СН₃)₂-

хелат на 1-циклопропил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина

Необходимите като изходни съединения бициклични амини с формула (III) са нови. Те могат да се получат по метода, описан в схема 1: като се изхожда от алкилов естер на 2,5-дихидропиролкарбонова киселина (I) с подходящи диени могат да се синтезират Diels-Alder-адукти (2), съотв. (3). Вместо диени могат да се използват и подходящи диенсинтони, като напр. α -пирон. От (2) чрез присъединяване на бром в инертен разтворител и следващо дехидробромиране със силни основи, като напр. калиев трет-бутилат, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-ундек-7-ен или етилдиизопропиламин, който синтезира диен (4), който може да се получи и чрез обработка с киселина от междинно съединение (3). Алкиловият естер на диенкарбоновата киселина (4) се хидролизира до карбонова киселина, която може да се разгради напр чрез реакция на Hoffmann или Curtius през уретан (5) като междинно съединение до амин (6). Освен това уретанът (5) може да се алкилира селективно при азота до алкилуретан (7), в които може евентуално да се въведе, след селективно отцепване на уретановата група, втора алкилова група и след това да се превърне в съединение (8). Чрез редукция на естера на диенкарбоновата киселина (4) с комплексни хидриди може да се синтезира, през междинното съединение (9), хидроксиметилното съединение (12). Освен това от (9), след активиране на хидроксилната група, напр. чрез превръщане в О-тозилат или О-мезилат и последваща нуклеофилна заместителна реакция с амини или азиди, които след това трябва да бъдат редуцирани, през амини със структура (10), могат да се получат амините със структура (11). Вместо алкиловия естер на карбоновата киселина (1) за синтеза може да се използва и подобен 2,5-дихидропирол-3-карбонитрил, от който напр. чрез подобна

последователност от реакции (реакция на Diels-Alder, редукция) може да се получи 3а-аминометил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол.

Междинните съединения със структура (6), (8), (11) и (12) отговарят на обща формула (III).

Може да се получи също и 1-амино-8-азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен, като чрез хофманово разграждане на метилов естер на 8-азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен-1-карбоксамид-8-карбонова киселина, напр. с натриев хипохлорит, натриев хипобромит или йодозобензол той се превърне в метилов естер на 1-амино-8-азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбонова киселина и след това защитната карбаматова група се отцепи чрез обработка с киселини или основи.

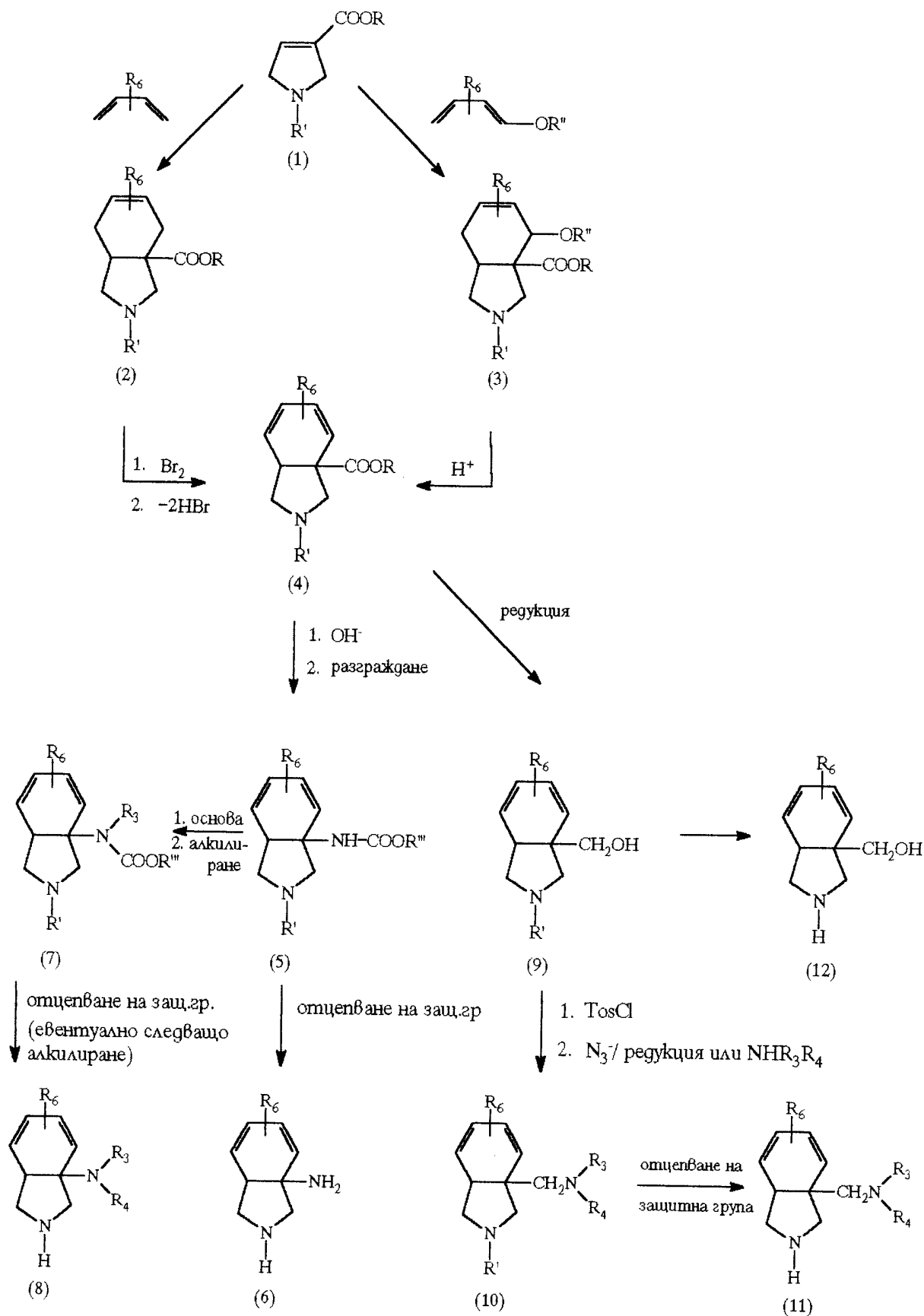


Схема 1: Синтез на 3a-заместен 1,2,3,7a-тетрахидроизоиндолен
 ($\text{R} = \text{C}_{1-3}$ -алкил, $\text{R}' = \text{бензил}$, CO-C_{1-3} -алкил, $\text{CO}_2\text{-C}_{1-3}$ -алкил, $\text{R}'' = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$, CO-CH_3 , $\text{R}''' = \text{C}_{1-4}$ -алкил)

Като примери за бициклични амини с две ненаситени връзки с формула (III) могат да се споменат:

1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин, 4-метил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин, 5-метил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин, 6-метил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин, 7-метил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин, 3а-метиламино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол, 3а-диметиламино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол, 3а-трет-бутоксикарбониламино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол, 3а-аминометил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол,, 3а-метиламинометил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол, 3а-диметиламинометил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол, 3а-хидрокси-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол, 3а-хидроксиметил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол.

Енантиомерно чистите изходни съединения с формула (III) могат да бъдат получени по следните методи:

1. Рацемичните бициклични амини (III) могат да бъдат превърнати с енантиомерно чисти киселини, напр. карбонови киселини или сулфонови киселини като N-ацетил-L-глутаминова киселина, N-бензоил-L-аланин, 3-бромкамфор-9-сулфонова киселина, камфор-3-карбонова киселина, цис-камфорова киселина, камфор-10-сулфонова киселина, O,O'-дигбензоилвинена киселина, D- или L-винена киселина, бадемова киселина, α -метоксифенилоцетна киселина, 1-фенилетансулфонова киселина, α -фенилянтарна киселина, в смес от диастереоизомерни соли, които се разделят чрез фракционна кристализация в диастереоизомерно чистите соли (вж. P. Newman, Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds, Volume 1). Чрез обработка на тези соли с алкални или алкалоземни хидроксиди се освобождават енантиомерно чистите амини.
2. По метод, подобен на описания в т. 1 може с по-горе посочените енантиомерно чисти киселини да се проведе рацемично

разделяне на основните междинни съединения (вж. схема 1), които се появяват при получаването на рацемичните бициклични амини.

3. Както рацемичните амини (III), така и посочените в схема 1 междинни съединения могат, евентуално след ацилиране, да бъдат разделени хроматографски върху хирални носители (вж. напр. G. Blaschke, *Angew. Chem.* 92, 14 [1980]).

4. Рацемичните амини (III) могат също така да бъдат превърнати чрез химическо свързване с хирални ацилови радикали в диастереоизомерни смеси, които могат да се разделят на диастереоизомерно чисти ацилови производни чрез дестилация, кристализация или хроматография, и от тях чрез осапунване да се изолират енантиомерно чистите амини. Като примери за реактиви за свързване с хирални ацилови радикали могат да се посочат: α -метокси- α -трифлуорметилфенилацетилхлорид, ментилизоцианат, D- или L- α -фенилетилизацианат, ментилов естер на хлормравчена киселина, камфор-10-сулфонилхлорид.

5. В хода на синтеза на бицикличните амини (III) вместо ахирални могат да се въведат и хирални защитни групи. По този начин се стига до диастереоизомерни смеси, които могат да се разделят. Напр., при синтеза на междинен етап (4) на схема 1, бензиловият радикал може да се замести от α -фенилетилов радикал с R- или S-конфигурация, съответно алкохолната част на естера (4) - с енантиомерно чист алкохол, като напр. ментол или пантолактон.

Взаимодействието на (II) с (III), при което съединението (III) може да се вложи и под формата на неговите соли, като напр. хидрохлориди, се провежда предимно в разтворител като диметилсулфоксид, N,N-диметилформамид, N-метилпиридон, трисамид на хексаметилфосфорна киселина, сулфолан, ацетонитрил, вода, алкохол като метанол, етанол, n-пропанол или изопропанол,

глицеролмонометилетер или пиридин. Също така могат да се използват и смеси от тези съединения.

Като неутрализатори на киселината могат да се използват обичайните неорганични и органични киселинни неутрализатори. Към тях принадлежат предимно алкалните хидроксиди, алкалните карбонати, органичните амини и амидини. Като особено подходящи могат да се посочат: триетиламин, 1,4-гуазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-гуазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU) или амин (III) в излишък.

Реакционните температури могат да варират в широки граници. Обикновено се работи между 20 и 200°C, предимно - между 80 и 160°C.

Взаимодействието може да се осъществи при нормално налягане, но също така и при повишено налягане. Обикновено се работи в границите между 1 и 100 бара, предимно - между 1 и 10 бара.

При провеждане на метода съгласно изобретението на 1 мол съединение (II) се влага 1 до 15 мола, предимно 1 до 5 мола от съединение (III).

По време на взаимодействието, свободните аминокрупи могат да се защитят с подходяща защитна група, като напр. с трет-бутоксикарбонил или с азометин и след приключване на реакцията да се освободят отново.

Съединенията с формула (I) съгласно изобретението, в които R_2 означава CH_2NO_2 или диалкоксикарбонилметил могат да се получат също като съединение с формула (I), в която R_2 означава OH, взаимодейства с активиращо средство като карбонилдиимидазол, в разтворител като тетрахидрофуран, дихлорометан или хлороформ и след това взаимодейства със СН-киселинно съединение като нитрометан или диалкилов естер на малоновата

киселина. Това взаимодействие се провежда предимно в разтворител като тетрахидрофуран в присъствието на основа (натриев хидрид, калиев карбонат, натриев карбонат).

Получаването на съединенията с формула (I) съгласно изобретението, в която $X_2=NH_2$, е възможно също чрез взаимодействие на съединения с формула (I), в която $X_2=F$, с амоняк в полярни разтворители като диметилсулфоксид, при температури от $50^{\circ}C$ до $120^{\circ}C$, при нормално налягане или при загряване в автоклав. Получаването на съединения с формула (I), в която $A=C-OCH_3$, се извършва също чрез взаимодействие на съединенията с формула (I), в която $A=C-F$, с алкални метилати, като напр. натриев метилат, в разтворители, като напр. диметилформамид, гликолдиметилетер, диоксан, тетрахидрофуран, диметилсулфоксид, трисамид на хексаметилфосфорна киселина или алкохоли, при температури от $20^{\circ}C$ до $150^{\circ}C$. Взаимодействието може да се проведе при използване на нискокипящи разтворители и в автоклав под налягане. Чрез добавяне на коронни етери, като напр. 15-корона-5 или 18-корона-6 реакцията се ускорява.

За получаване на естерите съгласно изобретението, съответната карбонова киселина реагира предимно в излишък от алкохол в присъствие на силни киселини, като сярна киселина, безводен хлороводород, метансулфонова киселина, p-толуолсулфонова киселина или кисели ионообменни вещества, при температури от около 20 до $180^{\circ}C$, предимно около 60 до $120^{\circ}C$. Получаващата се реакционна вода може да се отстрани чрез азеотропна дестилация с хлороформ, тетрахлорметан или толуол.

Получаването на естери е благоприятно също чрез загряване на съответната киселина с диметилформамиддуалкилацетал в разтворител като диметилформамид.

Естерите, използвани като пролекарствено средство, като напр. (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил-метил)естер, се получават при взаимодействие на алкална сол на съответната киселина, която евентуално е защитена при N-атома със защитна група, с 4-бромметил- или 4-хлорметил-5-метил-1,3-диоксол-2-он в разтворител като диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпиролидон, диметилсулфоксид или тетраметилуреа, при температури от около 0 до 100°C, предимно от 0 до 50°C.

Получаването на киселиноприсъединителните соли на съединенията съгласно изобретението се извършва обикновено чрез разтваряне в излишък от воден разтвор на киселина и утаяване на солта със смесващ се с водата разтворител като метанол, етанол, ацетон или ацетонитрил. Може да се разтворят и еквивалентни количества бетаин и киселина във водата и разтворът да се лиофилизира или да се загрее във вода или алкохол като гликолмонометилетер и след това да се изпари до сухо или утаената сол да се отнучи. Под фармацевтично приемливи соли се разбират напр. солите на солната киселина, сяръната киселина, оцетната киселина, гликоловата киселина, млечната киселина, янтарната киселина, лимоновата киселина, винената киселина, 2-хидроксиглутаровата киселина, метансулфоновата киселина, 4-толуолсулфоновата киселина, галактуроновата киселина, 5-оксотетрахидрофуран-2-карбонова киселина, ембонова киселина, глутаминова киселина или аспарагинова киселина.

Алкалните и алкалоземните соли на карбоновите киселини съгласно изобретението се получават напр. чрез разтваряне на бетаина в излишък от алкална или алкалоземна основа, филтриране на неразтворения бетаин и изпаряване до сухо. Фармацевтично приемливи са натриевите, калиевите и калциевите соли.

Съответните сребърни соли се получават при взаимодействие на алкални или алкалоземни соли с подходяща сребърна сол.

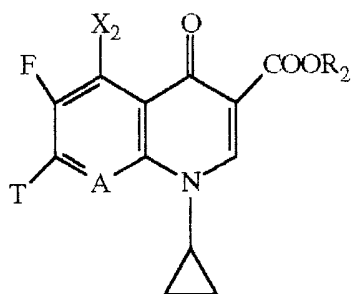
Освен активните вещества, споменати в примерите могат да се получат и по-долу изброените, както и посочените в следващите таблици активни вещества, които са както под формата на рацемати, така и под формата на чисти енантиомерни съединения или евентуално под формата на диастереоизомерни смеси или като чисти диастереоизомерни съединения:

8-(3а-амино-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-7-флуор-5-оксо-9,1-(епоксиметано)-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбонова киселина, 7-флуор-8-(3а-метиламино-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-5-оксо-9,1-(епоксиметано)-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбонова киселина, 8-(3а-аминометил-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-7-флуор-5-оксо-9,1-(епоксиметано)-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбонова киселина, 7-флуор-8-(3а-метиламинометил-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-5-оксо-9,1-(епоксиметано)-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбонова киселина, 8-(3а-амино-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-7-флуор-5-оксо-9,1-[(N-метилимино)метано]]-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбонова киселина, 7-флуор-8-(3а-метиламино-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-5-оксо-9,1-[(N-метилимино)метано]]-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбонова киселина, 8-(3а-аминометил-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-7-флуор-5-оксо-9,1-[(N-метилимино)метано]]-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбонова киселина, 7-флуор-8-(3а-метиламинометил-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-5-оксо-9,1-[(N-метилимино)метано]]-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбонова киселина, 10-(3а-амино-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-9-флуор-3-метил-7-оксо-2,3-дихидро-7Н-пиродо[1,2,3-d,e][1,3,4]бензоксагуазин-6-карбонова киселина, 9-флуор-3-метил-10-(3а-метиламино-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-7-оксо-2,3-дихидро-7Н-пиродо[1,2,3-d,e][1,3,4]бензоксагуазин-6-карбонова киселина, 10-(3а-аминометил-1,2,3-

7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-9-флуор-3-метил-7-оксо-2,3-дихидро-7Н-пиродо-[1,2,3-d,e][1,3,4]бензоксагуазин-6-карбонова киселина, 8-амино-10-(3а-амино-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-9-флуор-3-метил-7-оксо-2,3-дихидро-7Н-пиродо[1,2,3-d,e][1,3,4]бензоксагуазин-6-карбонова киселина, 10-(3а-диметиламинометил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-9-флуор-3-метил-7-оксо-2,3-дихидро-7Н-пиродо-[1,2,3-d,e][1,3,4]бензоксагуазин-6-карбонова киселина, 9-флуор-3-метил-10-(3а-метиламино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-7-оксо-2,3-дихидро-7Н-пиродо-[1,2,3-d,e][1,4]бензоксазин-6-карбонова киселина, 10-(3а-аминометил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-9-флуор-3-метил-7-оксо-2,3-дихидро-7Н-пиродо[1,2,3-d,e][1,4]-бензоксазин-6-карбонова киселина, 8-амино-10-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-9-флуор-3-метил-7-оксо-2,3-дихидро-7Н-пиродо[1,2,3-d,e][1,4]бензоксазин-6-карбонова киселина, 10-(3а-амино-5-метил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-9-флуор-3-метил-7-оксо-2,3-дихидро-7Н-пиродо[1,2,3-d,e][1,4]бензоксазин-6-карбонова киселина, 7-(3а-амино-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-6-флуор-4-оксо-4Н-[1,3]тиацето-[3,2-а]хинолин-3-карбонова киселина, 7-(3а-амино-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-6-флуор-1-метил-4-оксо-4Н-[1,3]тиацето-[3,2-а]хинолин-3-карбонова киселина, 7-(3а-амино-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-6-флуор-1-флуорметил-4-оксо-4Н-[1,3]-тиацето[3,2-а]хинолин-3-карбонова киселина, 7-(3а-амино-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-флуор-3-нитроацетил-4-оксо-1,4-дихидрохинолин, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-флуор-8-метокси-3-нитроацетил-4-оксо-1,4-дихидрохинолин, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6,8-дифлуор-3-нитроацетил-4-оксо-1,4-дихидрохинолин, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-8-хлор-6-флуор-3-нитроацетил-4-оксо-1,4-дихидрохинолин, 7-(3а-амино-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-3-(диетоксикарбонил)-

ацетил-6-флуор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-3-(диетоксикарбонил)-ацетил-6-флуор-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-3-(диетокси-карбонил)ацетил-6,8-дифлуор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин, 7-(3а-амино-1,2,3-7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-8-хлор-1-циклопропил-3-(диетокси-карбонил)ацетил-6-флуор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин.

Таблица 1

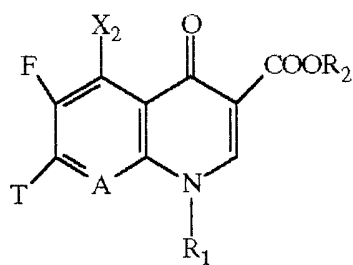


T*	A	X ₂	R ₂
T ^I	C-H	H	H
T ^I	C-F	H	H
T ^I	C-Cl	H	H
T ^I	C-CH ₃	H	H
T ^I	C-OCH ₃	H	H
T ^I	N	H	H
T ^I	C-F	F	H
T ^I	C-F	NH ₂	H
T ^I	C-F	H	C ₂ H ₅
T ^I	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^I	C-C≡CH	H	H
T ^I	C-CH=CH ₂	H	H
T ^I	C-OCHF ₂	H	H
T ^I	C-CF ₃	H	H
T ^{II}	C-CH ₃	F	H
T ^{II}	C-CF ₃	NH ₂	H
T ^{II}	C-OCH ₃	H	C ₂ H ₅

*)T^I = 3a-аминометил-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

T^{II} = 3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

Таблица 2

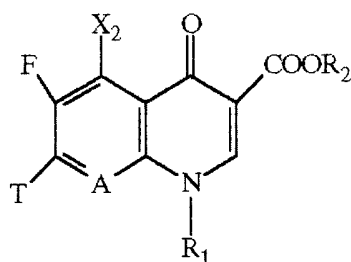


T*	A	X ₂	R ₁	R ₂
T ^I	C-H	H	C(CH ₃) ₃	H
T ^{II}	N	H	C(CH ₃) ₃	H
T ^I	N	H	C(CH ₃) ₃	H
T ^{II}	N	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H
T ^{II}	C-F	H	C(CH ₃) ₃	H
T ^I	C-H	H	флуор-трет-бутил	H
T ^{II}	C-H	H	флуор-трет-бутил	C ₂ H ₅
T ^I	N	H	флуор-трет-бутил	H
T ^{II}	N	H	флуор-трет-бутил	H
T ^{II}	C-OCH ₃	H	флуор-трет-бутил	H
T ^I	C-CH	H	2,4-дифлуорфенил	H
T ^{II}	C-H	H	2,4-дифлуорфенил	H
T ^I	C-F	H	2,4-дифлуорфенил	H
T ^{II}	C-F	H	2,4-дифлуорфенил	H
T ^I	N	H	2, 4-дифлуорфенил	H
T ^{II}	N	H	2, 4-дифлуорфенил	H
T ^{II}	N	H	2, 4-дифлуорфенил	C ₂ H ₅

*) T^I = 3a-аминометил-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

T^{II} = 3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

Таблица 3

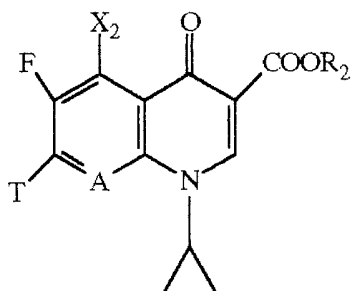


T*	A	X ₂	R ₁	R ₂
T ^I	C-H	H	бицикло[1.1.1]пент-1-ул	H
T ^{II}	C-H	H	бицикло[1.1.1]пент-1-ул	H
T ^I	N	H	бицикло[1.1.1]пент-1-ул	H
T ^{II}	N	CH ₃	бицикло[1.1.1]пент-1-ул	H
T ^I	C-F	H	бицикло[1.1.1]пент-1-ул	H
T ^{II}	C-F	H	бицикло[1.1.1]пент-1-ул	H
T ^I	C-OCH ₃	H	бицикло[1.1.1]пент-1-ул	H
T ^{II}	C-OCH ₃	H	бицикло[1.1.1]пент-1-ул	H
T ^I	C-H	H	3-оксетанил	H
T ^{II}	C-H	H	3-оксетанил	H
T ^I	N	H	3-оксетанил	H
T ^{II}	N	H	3-оксетанил	H
T ^I	C-F	H	3-оксетанил	H
T ^{II}	C-F	H	3-оксетанил	H
T ^I	C-OCH ₃	H	3-оксетанил	H
T ^{II}	C-OCH ₃	H	3-оксетанил	H
T ^{II}	C-H	H	4-флуорфенил	C ₂ H ₅

*) T^I = 3a-аминометил-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ул

T^{II} = 3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ул

Таблица 4

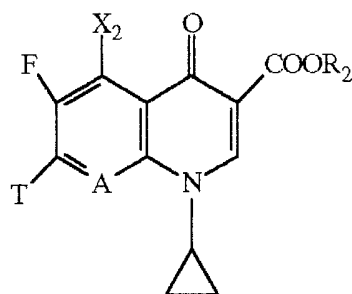


T*	A	X ₂	R ₂
T ^{III}	C-H	H	H
T ^{IV}	C-H	H	H
T ^{III}	C-F	H	H
T ^{IV}	C-F	H	H
T ^{III}	C-Cl	H	H
T ^{IV}	C-Cl	H	H
T ^{III}	C-OCH ₃	H	H
T ^{IV}	C-OCH ₃	H	H
T ^{III}	C-CHF ₂	H	H
T ^{IV}	C-CHF ₂	H	H
T ^{III}	C-CF ₃	H	H
T ^{IV}	C-CF ₃	H	H
T ^{III}	C-CH ₃	H	H
T ^{IV}	C-CH ₃	H	H
T ^{III}	C-CH=CH ₂	H	H
T ^{IV}	C-CH=CH ₂	H	H
T ^{III}	C-C≡CH	H	H
T ^{IV}	C-C≡CH	H	H

*) T^{III} = 3a-метиламино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

T^{IV} = 3a-диметиламино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

Таблица 5



T*	A	X ₂	R ₂
T ^{III}	C-F	NH ₂	H
T ^{IV}	C-F	NH ₂	H
T ^{III}	C-F	F	H
T ^{IV}	C-F	F	H
T ^{III}	N	H	H
T ^{IV}	N	H	H
T ^{III}	C-OCH ₃	H	C ₂ H ₅
T ^{IV}	C-OCH ₃	H	C ₂ H ₅
T ^{III}	C-OCH ₃	H	(5-метил)-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил
T ^{IV}	C-OCH ₃	H	(5-метил)-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил
T ^I	C-OCH ₃	H	(5-метил)-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил
T ^{II}	C-OCH ₃	H	(5-метил)-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил
T ^{III}	N	CH ₃	H
T ^{IV}	N	CH ₃	H
T ^I	C-H	CH ₃	H
T ^{II}	C-H	CH ₃	H
T ^{III}	C-H	CH ₃	H
T ^{IV}	C-H	CH ₃	H

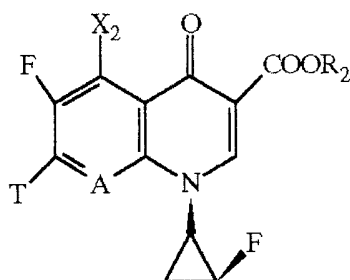
*)T^I = 3a-аминометил-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

T^{II} = 3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

T^{III} = 3a-метиламино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

T^{IV} = 3a-диметиламино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

Таблица 6

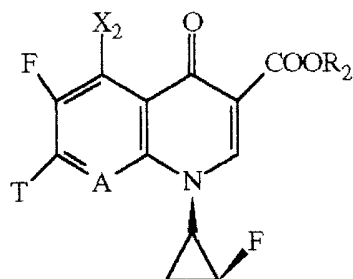


T*	A	X ₂	R ₂
T ^I	C-H	H	H
T ^I	C-F	H	H
T ^I	C-Cl	H	H
T ^I	C-CH ₃	H	H
T ^I	C-OCH ₃	H	H
T ^I	N	H	H
T ^I	C-F	F	H
T ^I	C-F	NH ₂	H
T ^I	C-F	H	C ₂ H ₅
T ^I	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^{II}	C-H	H	H
T ^{II}	C-F	H	H
T ^{II}	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^{II}	C-CH ₃	H	H
T ^{II}	C-OCH ₃	H	H
T ^{II}	N	H	H
T ^{II}	C-F	F	H

*)T^I = 3a-аминометил-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

T^{II} = 3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

Таблица 7

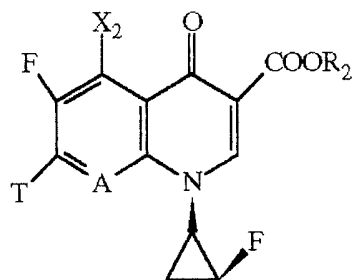


T*	A	X ₂	R ₂
T ^{III}	C-H	H	H
T ^{III}	C-F	H	H
T ^{III}	C-Cl	H	H
T ^{III}	C-CH ₃	H	H
T ^{III}	C-OCH ₃	H	H
T ^{III}	N	H	H
T ^{III}	C-F	F	H
T ^{III}	C-F	NH ₂	H
T ^{III}	C-F	H	C ₂ H ₅
T ^{III}	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^{IV}	C-H	H	H
T ^{IV}	C-F	H	H
T ^{IV}	C-Cl	H	H
T ^{IV}	C-CH ₃	H	H
T ^{IV}	C-OCH ₃	H	H
T ^{IV}	N	H	H
T ^{IV}	C-F	F	H

*) T^{III} = 3a-метиламино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

T^{IV} = 3a-диметиламино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

Таблица 8



T*	A	X ₂	R ₂
T ^V	C-H	H	H
T ^V	C-F	H	H
T ^V	C-Cl	H	H
T ^V	C-CH ₃	H	H
T ^V	C-OCH ₃	H	H
T ^V	N	H	H
T ^V	C-F	F	H
T ^V	C-F	NH ₂	H
T ^V	C-F	H	C ₂ H ₅
T ^V	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^{VI}	C-H	H	H
T ^{VI}	C-F	H	H
T ^{VI}	C-Cl	H	H
T ^{VI}	C-CH ₃	H	H
T ^{VI}	C-OCH ₃	H	H
T ^{VI}	N	H	H
T ^{VI}	C-F	F	H

*T^V = 3a-метиламинометил-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

T^{VI} = 3a-етиламинометил-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил

Приложение на изобретението

Съединенията съгласно изобретението имат силно антибиотично действие и при ниска токсичност показват широк антибактериален спектър спрямо грамположителни и грамотрицателни бактерии, и преди всичко спрямо такива, които са резистентни към различни антибиотици, като напр. пеницилин, цефалоспорин, аминогликозид, сулфонамид, тетрациклин, както и спрямо хинолони от търговската мрежа. Съединенията от изобретението се отличават особено с това, че в сравнение със съединенията от нивото на техниката показват по-слабо взаимодействие с DNA на млекопитаещи.

Тези ценни свойства дават възможност за използването им в медицината, и във ветеринарната медицина като хемотерапевтици. Освен това те могат да се използват като консервиращи средства за органични и неорганични материали, напр. за полимери, смазващи вещества, бои, влакна, кожа, хартия и дърво, за хранителни стоки и за вода.

Съединенията съгласно изобретението са активни спрямо много широк спектър микроорганизми. С тяхна помощ могат да се унищожат грамотрицателни и грамположителни бактерии, както и да се предотвратят, подобрят и/или излекуват заболяванията, причинени от тези възбудители.

Съединенията съгласно изобретението се отличават със засилено действие спрямо бактерии, които са в спокойно състояние. Съединенията имат силно бактерицидно действие спрямо бактериите, които са в спокойно състояние, т.е. бактерии, които не показват забележимо нарастване. Това се отнася не само до количеството, което се влага, но и до скоростта на умъртвяване. Такива резултати се наблюдаваха при грамположителни и

грамотрицателни бактерии, особено при *Staphilococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*.

Съединенията съгласно изобретението влияят особено силно върху типични и атипични микобактерии и *Helicobacter pylori*, както и върху бактериоподобни микроорганизми, като напр. микоплазми и рикетсии. Затова, в хуманитарната и ветеринарната медицина, те са много подходящи за профилактика и хемотерапия на локални и системни инфекции, предизвикани от тези причинители.

Съединенията освен това са много подходящи за борба с протозоозни и хелминтози.

Съединенията съгласно изобретението могат да се използват в различни фармацевтични форми. Като предпочитани фармацевтични форми могат да се споменат таблетки, дражета, капсули, хапчета, гранулати, свещички, разтвори, суспензии и емулсии, пасты, мехлеми, гелове, кремове, лосиони, пудри и спрейове. Съединенията съгласно изобретението могат да бъдат свързани с ковалентна връзка с производни на β -лактам, като напр. цефалоспорины или пенеми в т. н. производни с двойно действие.

В следващите таблици 9 и 10 са дадени минималните инхибиращи концентрации като мярка за антибактериалното действие и ID_{50} -стойностите като мярка за взаимодействието на едно вещество с DNA на млекопитаещи, както за съединенията съгласно изобретението, така и за сравнителните съединения от нивото на техниката (EP 520 240). Тези данни потвърждават, че съединенията съгласно изобретението проявяват значително по-слабо взаимодействие с DNA на млекопитаещи с по-високо антибактериално действие.

Минималните инхибиращи концентрации (МИК) се определят чрез метод на многократно разреждане върху Iso-Sensitest Agar (Oxoid). За всяко изследвано вещество се приготвя поредица от

агарни плочки, които съдържат, съответно при двойно разреждане, намаляваща концентрация на активното вещество. Агарните плочки се заразяват с Multipoint-Inoculator (Denley). За заразяване се използват престояли през нощта култури на причинителя, които преди това са разреждени така, че всяка точка на заразяване да съдържа около 10^4 частички, образуващи колонии. Заразените агарови плочки се инкубират при 37°C и нарастването на бактериите се отчита след около 20 часа. Стойността МНК ($\mu\text{g/ml}$) дава най-ниската концентрация на активното вещество, при която с просто око не се отчита нарастване.

Под ID_{50} се разбира концентрацията на едно вещество, при която се инхибира 50% синтезът на DNA в клетките от яйчници на китайски хамстер (CHO-KI). Тази стойност се определя след инкубация на съответните вещества при намаляващи етапи на разреждане за определени периоди от време. При това с помощта на флуорофотометрични методи се определя синтезът на DNA в CHO-KI-клетки спрямо контроли.

Таблица 9: МНК-стойности ($\mu\text{g/ml}$) и ID_{50} -стойности на активни вещества съгласно изобретението

Образци	Щам	Пример				
		2	3	4	8	9
E. coli	Neumann	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$
Staph.aureus	133	0,06	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	0,03	0,06
Staph.aureus	ICB 25701	2	0,25	0,5	0,5	8
Ps.aeruginosa	Walter	1	0,5	0,5	0,5	1
Bac.fragilis	ES 25	1	0,125	2	0,5	4
ID_{50} ($\mu\text{g/ml}$)		32	32	>64	16	32

Таблица 10: МНК-стойности ($\mu\text{g/ml}$) и ID₅₀-стойности на активни вещества от нивото на техника

Образци	Щам	Примери от EP 520 240		
		35 пр. 1	пр. 2	36 пр. 3
E.coli	Neumann	0,015	0,015	0,015
Staph.aureus	133	0,015	0,015	0,015
Staph.aureus	ICB 25701	0,06	0,015	0,015
Ps.aeruginosa	Walter	0,5	1	0,5
Bac.fragilis	ES 25	0,5	0,25	0,125
ID ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)		0,015	0,1	0,1

пр. 1: 7-(4-амино-7-метил-1,3,3а,4,7,7а-хексахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6,8-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолин-карбонова киселина,

пр. 2: 7-(4-амино-7-метил-1,3,3а,4,7,7а-хексахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолин-карбонова киселина,

пр. 3: 7-(4-амино-7-метил-1,3,3а,4,7,7а-хексахидроизоиндол-2-ил)-8-хлор-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина,

Примери за изпълнение на изобретението

Получаване на междинни съединения

Пример Z 1

А. етилов естер на 8-бензил-8-азабицикло[4.3.0]нон-3-ен-1-карбонова киселина (етилов естер на 2-бензил-1,2,3,4,7,7а-хексахидро-изоиндол-3а-карбонова киселина)

Разтварят се 231g (1 mol) етилов естер на 1-бензил-2,5-дихидропирол-3-карбонова киселина и 10 g 4-трет-бутилбрензкатехин в 1500 ml толуол, създава се налягане от 20 бара в автоклава с азот и след това се вкарват 350 g 1,3-бутадиен. В продължение на 3 дни се загрява при 120°C, охлажда се, налягането се понижава, разтворът се концентрира и се дестилира.

Добив: 264,9 g (87,6% от теор. стойност)

Точка на кипене: 127-140°C/0,1 mbar. Според анализ с газхроматограф веществото е 94%-но.

Б. 1-етилов-6-метилов естер на 8-азабицикло[4.3.0]нон-3-ен-1,8-дикарбонова киселина (3а-етилов-2-метилов естер на 1,2,3,4,7,7а-хексахидроизоиндол-2,3а-дикарбонова киселина)

16,4 g (57,5 mol) 94 %-ен етилов естер на 8-бензил-8-азабицикло[4.3.0]нон-3-ен-1-карбонова киселина се разтварят в 130 ml абсолютен хлороформ, добавят се 7,5 g Na₂CO₃ и след това се изкапват 12 g (0,12 mol) метилов естер на хлормравчена киселина. През нощта се загрява под обратен хладник, солите се отнучват, филтратът се концентрира и остатъкът се дестилира.

Добив: 14,4 g (90 % от теор. стойност).

Точка на кипене: 122-126°C/0,2 mbar.

Според анализ с газхроматограф веществото е 91%-но.

В. 1-етилов-8-метилов естер на 6-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбонова киселина (3а-етилов-2-метилов естер на 1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2,3а-дикарбонова киселина)

Към 46 g (0,17 mol) 94 %-ен 1-етилов-8-метилов естер на 8-азабицикло[4.3.0]нон-3-ен-1,8-дикарбонова киселина в 200 ml абсолютен хлороформ се изкапват при охлаждане с водна баня 30 g (0,187 mol) бром и се бърка 2 часа при стайна температура. Концентрира се, разтваря се в 1 l абсолютен толуол и се добавят 61 g (0,4 mol) 1,8-дизазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен. Загрява се 3 часа под

обратен хладник, отдекантира се след охлаждане от утаените кристали, разтворът се измива с вода, суши се над MgSO_4 , концентрира се и се дестилира.

Добив: 22,3 g (50 % от теор. стойност)

Точка на кипене: 125-135°C/0,15 mbar.

Според газхроматографско изследване, веществото е 95,5 %-но.

Г. 8-метилов естер на 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбонова киселина (2-метилов естер на 1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2,3а-дикарбонова киселина)

1. 22 g (83,6 mmol) 95,5 %-ен 1-етилов-8-метилов естер на 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбонова киселина и 3,7 g (92,5 mmol) NaOH в 60 ml метанол се загряват през нощта под обратен хладник. Разтворът се концентрира, добавят се 40 ml вода и се екстрахира еднократно с трет-бутилметилетер. Водният разтвор се подкислява с 8 ml концентрирана солна киселина и се екстрахира многократно с метиленхлорид. След изсушаване над MgSO_4 се концентрира.

Добив: 20,9 g под формата на масло.

2. Към 170 g (0,61 mol, 90 %-ен съгласно газхроматографски анализ) 1-етилов-8-метилов естер на 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбонова киселина в 300 ml тетраhydroфуран се изкапват при стайна температура 32 g (0,76 mol) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 300 ml вода и при стайна температура се бърка през нощта. Тетрахидрофуранът се дестилира, водният разтвор се екстрахира еднократно с трет-бутилметилетер, подкислява се с концентрирана солна киселина и се екстрахира многократно с CH_2Cl_2 . Органичните разтвори се сушат над MgSO_4 , концентрират се и кристализиралото вещество се прекристализира от толуол.

Добив: 115 g (84,5 % от теор. стойност).

Точка на топене: 107-110 °C.

Д. метилов естер на 1-метоксикарбониламино-8-аза-бицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбонова киселина (метилов естер на 3а-метоксикарбониламино-1,2,3,7а-тетрахидро-изоиндол-2-карбонова киселина)

20,9 g суров 8-метилов естер на 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбонова киселина се загряват през нощта под обратен хладник с 9,6 g (92 mmol) триетиламин, 26 g (107 mmol) дифенилфосфорилазид и 5 g метанол в 300 ml абсолютен толуол. Разтворът се измива с вода, суши се над $MgSO_4$ и се концентрира. Веществото се обработва в суров вид по-нататък.

Добив: 20 g.

Е. 1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин (1-амино-8-азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен)

20 g суров метилов естер на 1-метоксикарбониламино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбонова киселина се загряват през нощта под обратен хладник със 75 g (0,235 mol) $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ в 250 ml вода. $BaCO_3$ се отнучва, филтратът се концентрира и утайката от соли се изварява три пъти с 1,4-диоксан. Диоксановите разтвори се концентрират и остатъкът се дестилира.

Добив: 5 g (43,9% от теор. стойност на база на етап Г).

Точка на кипене: $65^\circ C/0,2$ mbar.

Ж. 8-метилов естер на (1S,6S)-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбонова киселина (2-метилов естер на (3aS, 7aS)-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2,3а-дикарбонова киселина)

Енантиомерно разделяне, метод 1: 100 g (0,448 mol) 8-метилов естер на 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбонова киселина се разтварят в смес от 750 ml диизопропилетер и 750 ml тетрахидрофуран и се добавят 27 g (0,223 mol) R-(+)-1-фенилетиламин. Бърка се през нощта при стайна температура,

кристалите се отнучват и се измиват със студен тетраhydroфуран и се изсушават на въздух.

Добив: 57 g сол.

$[\alpha]_D = +156^\circ$ ($c = 1,2$, метанол)

Кристалите се прекристаллизират от 600 ml изопропанол.

Добив: 41 g (53,4 % от теор. стойност)

$[\alpha]_D = +197^\circ$ ($c = 1,1$, метанол)

Енантиомерно разделяне, метод 2: 199 g (0,892 mol) 8-метилов естер на 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбонова киселина се разтварят в смес от 800 ml диизопропилетер и 600 ml тетраhydroфуран и се добавят 54 g (0,446 mol) S-(-)-1-фенилетиламин. Сместа се бърка през нощта при стайна температура. Утаените кристали се отнучват и изолираната сол се прекристаллизира от 1 l изопропанол.

Добив: 65,5 g (42,6 % от теор. стойност)

$[\alpha]_D = -205,4^\circ$ ($c = 0,97$, метанол)

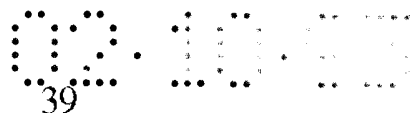
Обединените матерни луги се концентрират и към остатъка се добавя 1 l трет-бутилметилетер. Разтворът се екстрахира със смес от 30 g концентрирана сярна киселина и 200 ml ледена вода и водната фаза се екстрахира отново с трет-бутилметилетер. Обединените разтвори от трет-бутилметилетер се сушат над $MgSO_4$ и се концентрират.

Добив: 170,4 g.

Този обогатен 8-метилов естер на (+)-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбонова киселина се разтваря в смес от 800 ml диизопропилетер и 600 ml тетраhydroфуран и към разтвора се добавят 55 g R-(+)-1-фенилетиламин. Солта се отнучва, измива се с тетраhydroфуран/диизопропилетер и се изсушава на въздух.

Добив: 141 g (91,8 % от теор. стойност).

$[\alpha]_D = +161,1^\circ$ ($c = 1,928$, метанол)



Солта се прекристализира два пъти от изопропанол/-диизопропилетер (4:1).

Добив: 112,5 g.

$[\alpha]_D = +215,7^\circ$ ($c = 1,1$, метанол)

Получаване на свободната киселина: 17 g (49,3 mmol) от тези кристали се суспендират в 100 ml ледена вода и се подкисляват с 3 ml концентрирана сярна киселина. След това се екстрахира три пъти с по 100 ml трет-бутилметилетер, органичните фази се изсушават над $MgSO_4$ и се концентрират.

Добив на сурово вещество: 13,2 g.

Точка на топене: 79-81 °C (от диизопропилетер).

$[\alpha]_D = +254^\circ$ ($c = 0,85$, CH_2Cl_2)

3. метилов естер на (1S,6R)-1-метоксикарбониламино-8-аза-бицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбонова киселина (метилов естер на (3aS, 7aR)-3а-метоксикарбониламино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-карбонова киселина)

Подобно на етап Д 13 g (mmol) сулов 8-метилов естер на (1S,6S)-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбонова киселина взаимодействат с 5 g (50 mmol) триетиламин, 3,2 g метанол, 13,7 g (55 mmol) дифенилфосфорилазид в 160 ml абсолютен толуол и се преработват съответно.

Добив на сурово вещество: 11,2 g.

И. (3aS,7aR)-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин ((1S,6R)-1-амино-8- азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен)

Подобно на етап Е 11 g суров метилов естер на (1S,6R)-1-метоксикарбониламино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбонова киселина се осаждават с 42 g $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ в 150 ml вода и се преработват съответно.

Добив: 3 g (44,6% от теор. стойност на база на етап Ж).

Точка на кипене: 70°C/0,1 mbar.

$[\alpha]_D = +235^\circ$ ($c = 1,14$, метанол)

Й. 8-метилов естер на (1R,6R)-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбонова киселина (2-метилов естер на (3aR, 7aR)-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2,3a-дикарбонова киселина)

Подобно на етап Ж (метод 1) се провежда рацемично разделяне със S-(-)-фенилетиламин и се получава 8-метилов естер на (1R,6R)-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбонова киселина, $[\alpha]_D = -233,6^\circ$ ($c = 0,6$, CH_2Cl_2)

К. метилов естер на (1R,6S)-1-метоксикарбониламино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбонова киселина (метилов естер на (3aR,7aS)-3a-метоксикарбониламино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-карбонова киселина)

Веществото от етап Й взаимодейства както в етап З и се получава метилов естер на (1R,6S)-1-метоксикарбониламино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбонова киселина, който се използва по-нататък като сурово вещество.

Л. (3aR,7aS)-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-3a-иламин ((1R,6S)-1-амино-8-азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен)

Веществото, получено в етап К, взаимодейства аналогично на описанието в етап Е, $[\alpha]_D = -224^\circ$ ($c = 0,8$, метанол).

М. метилов естер на 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1-карбоксамид-8-карбонова киселина (метилов естер на 1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-3a-карбоксамид-2-карбонова киселина)

Поставят се 4,5 g (20 mmol) метилов естер на 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбонова киселина в 20 ml абсолютен CH_2Cl_2 и се добавят 2,2 g (22 mmol) триетиламин. Охлажда се до -20°C , изкапват се 2,6 g (25 mmol) етилов естер на хлормравчена киселина и се бърка 1 час при -20°C . След това при тази температура се изкапват 20 ml 25%-ен воден амонячен разтвор, оставя се да се затопли до стайна температура и след това се бърка още 1 час.

След това се екстрахира многократно с CH_2Cl_2 , изсушава се над MgSO_4 и се концентрира. Веществото кристализира.

Добив: 4,4 g (99 % от теор. стойност)

Точка на топене: 117-120 °C (от толуол).

Н. метилов естер на 1-амино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбонова киселина (метилов естер на 3а-амино-1,2,3,7а-тетра-хидроизоиндол-2-карбонова киселина)

3 часа под обратен хладник се загряват 4,3 g (19,4 mmol) 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1-карбоксамид-8-карбонова киселина с 7,9 g (20,2 mmol) 1-хидрокси-1-тозилоксийодбензол в 100 ml абсолютен ацетонитрил. Разтворът се концентрира, добавят се 100 ml CHCl_3 , измива се с 15 %-ен разтвор на KOH , суши се над MgSO_4 , концентрира се и се дестилира под висок вакуум.

Добив: 1,5 g (40 % от теор. стойност)

Точка на кипене: 122-125°C/ 0,07 mbar.

О. 1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин (1-амино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен)

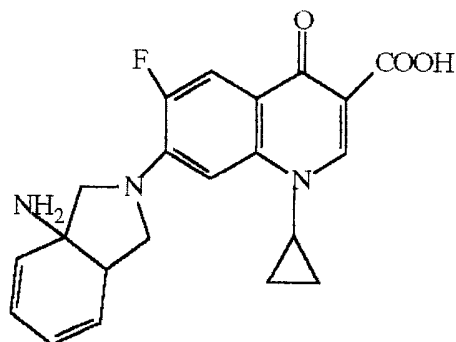
Подобно на етап Е 1,4 g (7,2 mmol) метилов естер на 1-амино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбонова киселина се осаждават с 4 g $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ в 20 ml вода и се преработват съответно.

Добив: 0,6 g (61 % от теор. стойност)

Точка на кипене: 65°C/ 0,1 mbar.

Получаване на активните вещества

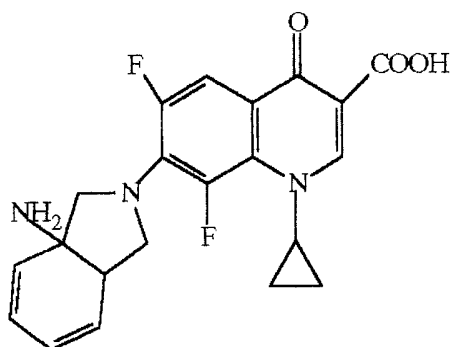
Пример 1



265 mg (1 mmol) 1-циклопропил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина в смес от 4 ml ацетонитрил и 2 ml диметилформамид се загряват 1 час под обратен хладник със 170 mg (1,5 mmol) 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан и 150 mg (1,1 mmol) 1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин. Падналата утайка се отнучва, измива се с 30 ml вода и се изсушава.

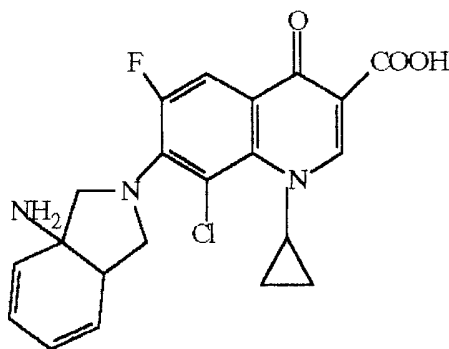
Добив: 228 mg (75,6 % от теор. стойност) 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 272-274 °С (при разлагане).

Пример 2



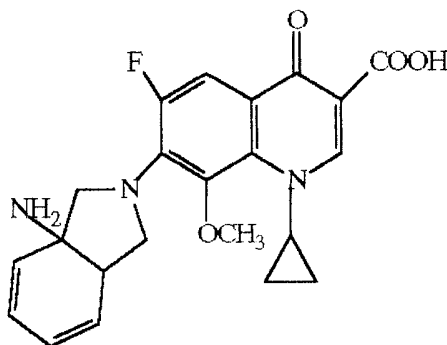
При съответните условия, както в пример 1 с 1-циклопропил-6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се получава с 85 %-ен добив 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6,8-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 232-233 °С (при разлагане).

Пример 3



При съответните условия, както в пример 1 с 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се получава с 58 %-ен добив 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-8-хлор-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 179-182 °С (при разлагане).

Пример 4

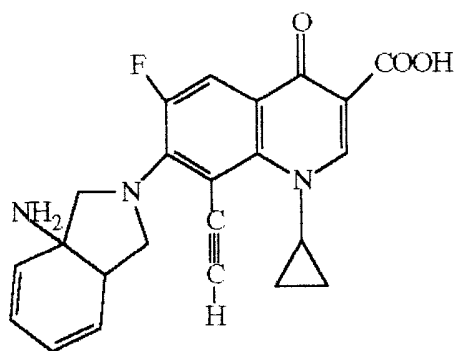


295 mg (1 mmol) 1-циклопропил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина в смес от 4 ml ацетонитрил и 2 ml диметилформамид се загряват 1 час под обратен хладник с 330 mg (2,4 mmol) 1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин. Сместа се концентрира, остатъкът се разбърква с 40 ml вода, бавно падащата утайка се отнучва, измива се с вода и се изсушава при 60°C под висок вакуум.

Добив: 175 mg (43 % от теор. стойност) 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина.

Точка на топене: 195-196 °С (при разлагане).

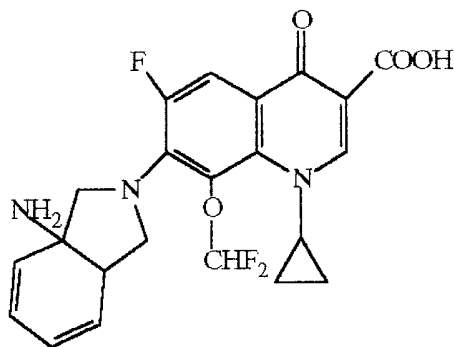
Пример 5



289 mg (1 mmol) 1-циклопропил-8-етинил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина в смес от 4 ml ацетонитрил и 2 ml диметилформамид се загряват 1 час под обратен хладник с 170 mg (1,5 mmol) 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан и 150 mg (1,1 mmol) 1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин. Сместа се концентрира, остатъкът се разбърква с вода (pH = 8), наглася се с разредена солна киселина на pH = 7, пагналата утайка се отнучва, измива се с вода и се изсушава.

Добив: 382 mg (94 % от теор. стойност) 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-8-етинил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 176-177 °C (при разлагане).

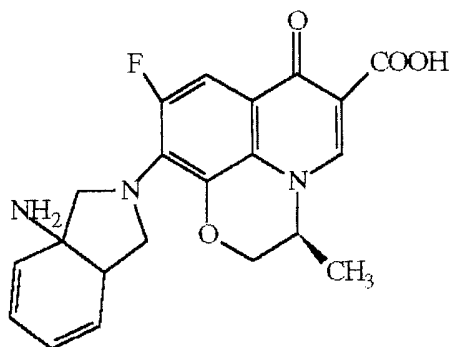
Пример 6



При съответните условия, както в пример 5 с 1-циклопропил-8-дифлуорметокси-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се получава 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-

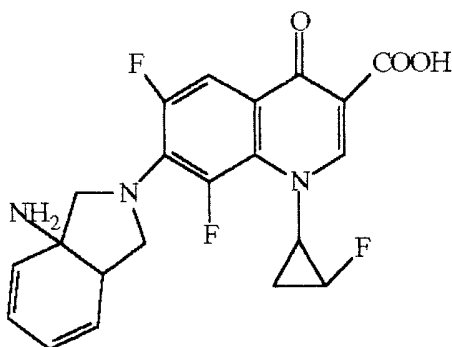
1-циклопропил-8-дифлуорметокси-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина с 66 %-ен добив и точка на топене: 215-217 °C (при разлагане).

Пример 7



При съответните условия, както в пример 1 с (S)-9,10-дифлуор-2,3-дихидро-3-метил-7-оксо-7H-пиридо[1,2,3-d,e][1,4]бензоксазин-6-карбонова киселина се получава 10-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-9-флуор-2,3-дихидро-3(S)-метил-7-оксо-7H-пиридо[1,2,3-d,e][1,4]бензоксазин-6-карбонова киселина с 45 %-ен добив и точка на топене: 242-243 °C (при разлагане).

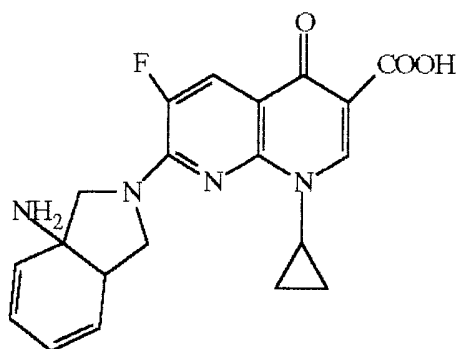
Пример 8



При съответните условия, както в пример 1 с рацемична 6,7,8-трифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се получава 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-6,8-дифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-4-

оксо-3-хинолинкарбонова киселина с 66 %-ен добив и точка на топене: 210-211 °C (при разлагане).

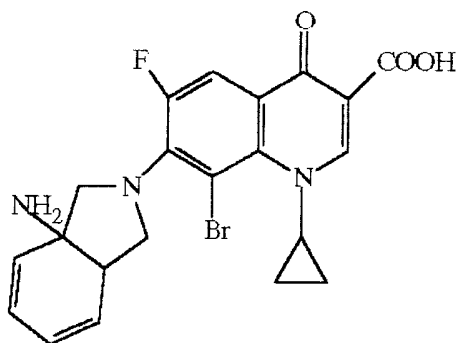
Пример 9



283 mg (1 mmol) 7-хлор-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-хинолинкарбонова киселина се смесват с 270 mg (2 mmol) 1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-3a-иламин в 4 ml ацетонитрил и се бъркат 1 час при 50°C. Суспензията се охлажда в ледена баня, утайката се отнучва, измива се с ацетонитрил и се разбърква с вода и се суши при 80°C /0,1 mbar.

Добив: 263 mg (67 % от теор. стойност) 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 239-240 °C (при разлагане).

Пример 10

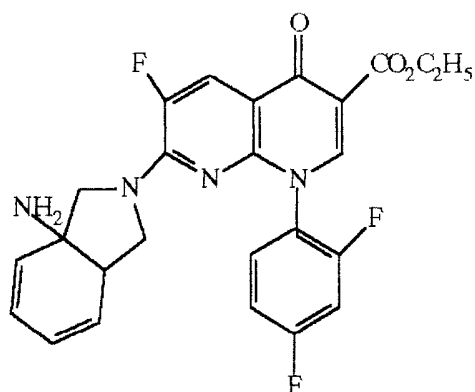


При съответните условия, както в пример 1 с 8-бром-1-циклопропил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова

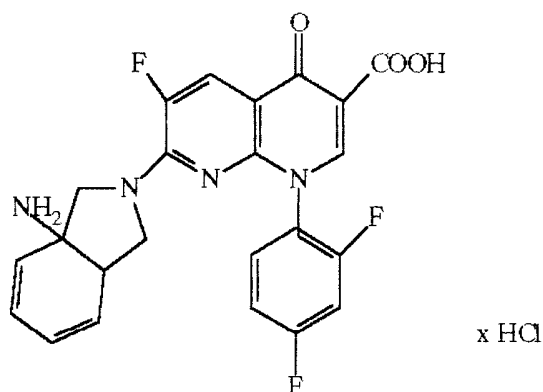
киселина се получава реакционна смес, от която чрез хроматография върху силикагел (елуент: дихлорметан/метанол/17%-ен амоняк = 30:8:1) се изолира 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-8-бром-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина.

Точка на топене: 200-201 °C (при разлагане).

Пример 11



A



B

x HCl

A. 358 mg (1 mmol) етилов естер на 7-хлор-1-(2,4-дифлуорфенил)-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонова киселина се смесват с 202 mg (1.5 mmol) 1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин в 6 ml ацетонитрил и се бъркат 2 час при 30°C. Утайката се отнучва, измива се с ацетонитрил, суши се при 90°C /0,1 mbar (добив на сурово вещество: 255 mg) и се пречиства хроматографски върху 15 g силикагел (елуент: дихлорметан/метанол/17%-ен амоняк 30:8:1). Добив: 86 mg (18 % от теор. стойност) етилов естер на 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-6-флуор-1-(2,4-дифлуорфенил)-1,4-дихидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонова киселина.

Точка на топене: 202-207 °C (при разлагане).

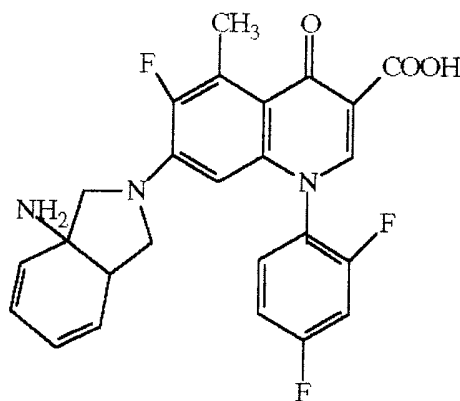
B. 80 mg от продукта от етап A се загряват в смес от 1 ml оцетна киселина и 0.75 ml полуконцентрирана солна киселина в продължение на 2 часа под обратен хладник. Сместа се концентрира,

остатъкът се разбърква с малко вода, утайката се отнучва, измива се с вода и се суши при 100°C под висок вакуум.

Добив: 37 mg (45 % от теор. стойност) хидрохлорид на 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-6-флуор-1-(2,4-дифлуорфенил)-1,4-дихидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонова киселина.

Точка на топене: 208-210 °C (при разлагане).

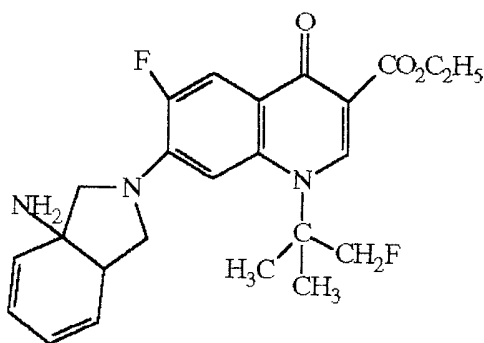
Пример 12



При съответните условия, както в пример 4 с 1-(2,4-дифлуорфенил)-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-5-метил-4-оксо-3-хинолин-карбонова киселина се получава 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-(2,4-дифлуорфенил)-6-флуор-1,4-дихидро-5-метил-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина с 89 %-ен добив,

Точка на топене: 157-159 °C (при разлагане).

Пример 13

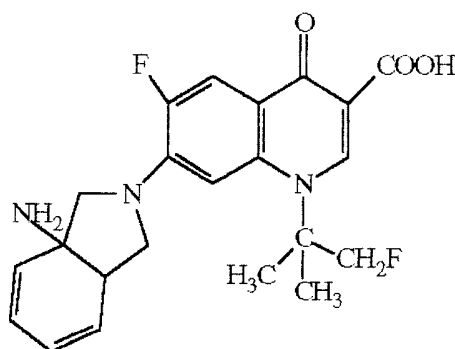


При съответните условия, както в пример 1 с етилов естер на 6,7-дифлуор-1-(флуор-трет-бутил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолин-

карбонова киселина се получава реакционна смес, от която чрез хроматография върху силикагел (елuent: дихлорметан/метанол = 95:5) се изолира етилов естер на 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-6-флуор-1-(флуор-трет-бутил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолин-карбонова киселина.

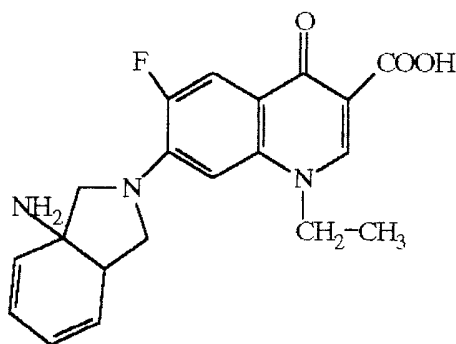
Точка на топене: 219-220 °С (при разлагане).

Пример 14



При съответните условия, както в пример 4 с 6,7-дифлуор-1-(флуор-трет-бутил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се получава с 78 %-ен добив 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-6-флуор-1-(флуор-трет-бутил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 229-231 °С (при разлагане).

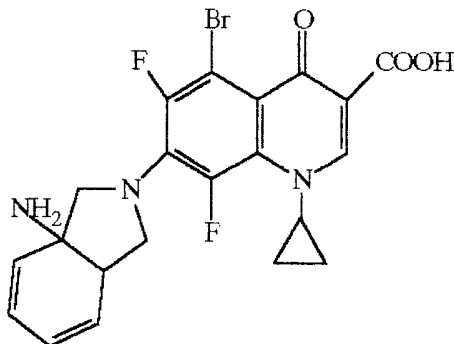
Пример 15



При съответните условия, както в пример 1 с 1-етил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се получава с 63 %-ен добив 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-

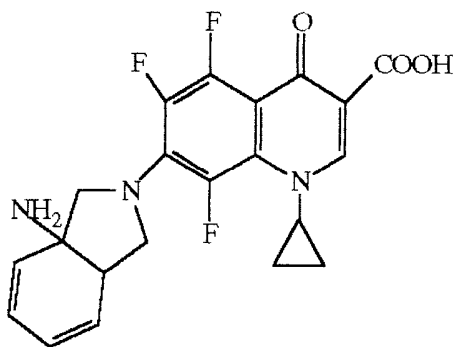
етил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 229 °C (при разлагане).

Пример 16



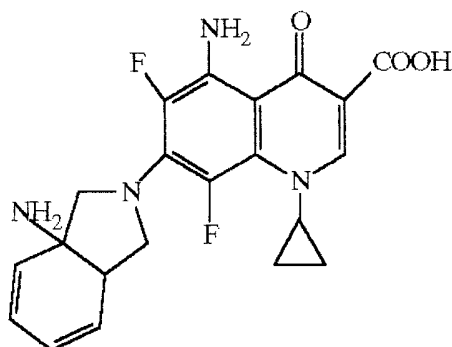
При съответните условия, както в пример 1 с 5-бром-1-циклопропил-6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се получава с 71 %-ен добив 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-5-бром-1-циклопропил-6,8-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 278-280 °C (при разлагане).

Пример 17



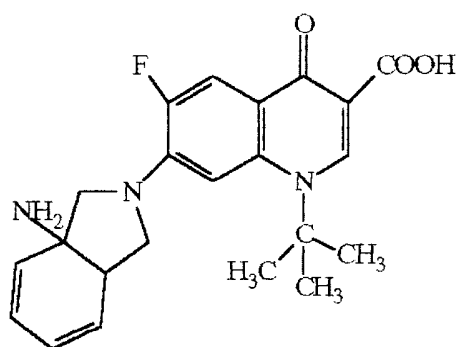
При съответните условия, както в пример 1 с 1-циклопропил-5,6,7,8-тетрафлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се получава с 70 %-ен добив 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-5,6,8-трифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина.

Точка на топене: 244-245 °C (при разлагане).

Пример 18

В разтвор на 50 mg (0.12 mmol) 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-5,6,8-трифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина в 5 ml диметилсулфоксид в продължение на 14 часа се вкарва амоняк при 110°C до 120°C. Сместа се изпарява и остатъкът се разбърква с 8 ml етанол. Неразтворената утайка се отнучва, измива се с етанол, суши се при 60°C под висок вакуум (27 mg суров продукт) и се пречиства хроматографски (силикагел, елуент: дихлорметан/метанол = 95:5). Добив: 18 mg 5-амино-7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6,8-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина.

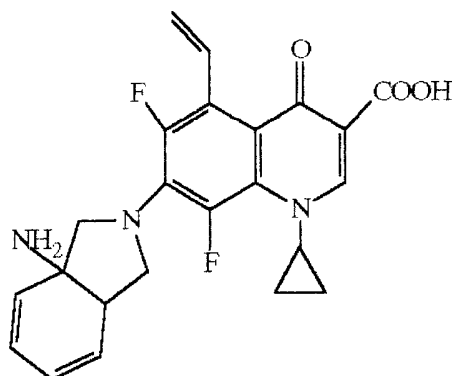
Точка на топене: 194-195 °C (при разлагане).

Пример 19

При съответните условия, както в пример 5 с 1-трет-бутил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се получава с 69 %-ен добив 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-

ил)-1-трет-бутил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 228-230 °C (при разлагане).

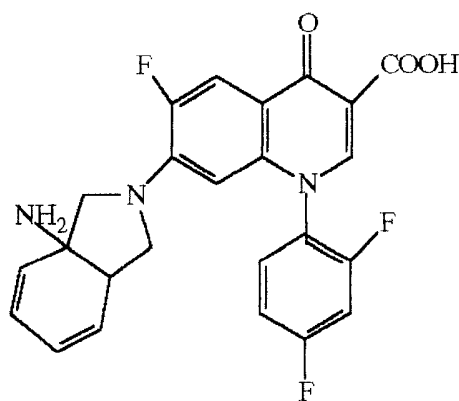
Пример 20



При съответните условия, както в пример 4 с 1-циклопропил-6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се получава с 75 %-ен добив 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина.

Точка на топене: 227-228 °C (при разлагане).

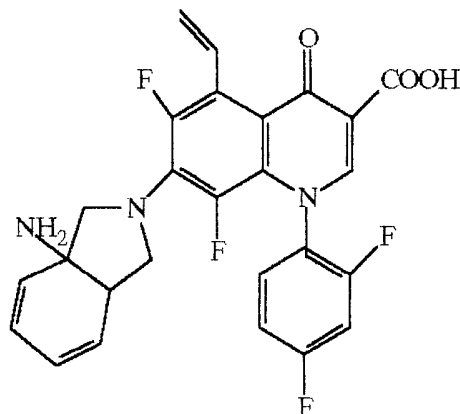
Пример 21



При съответните условия, както в пример 4 с 1-(2,4-дифлуорфенил)-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се получава с 77 %-ен добив 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-(2,4-дифлуорфенил)-6-флуор-1,4-дихидро-

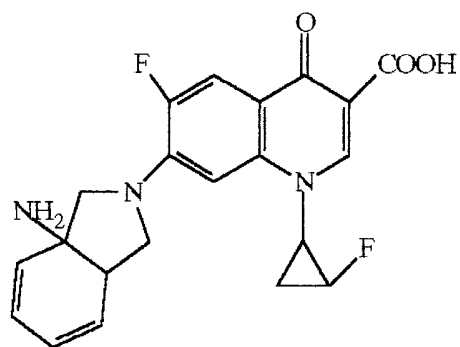
4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 253-254 °C (при разлагане).

Пример 22



При съответните условия, както в пример 4 с 1-(2,4-дифлуорфенил)-6,7,8-трифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-5-винил-3-хинолин-карбонова киселина се получава с 96 %-ен добив 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-(2,4-дифлуорфенил)-6,8-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-5-винил-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 215-216 °C (при разлагане).

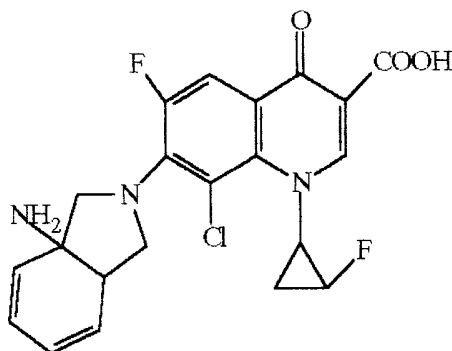
Пример 23



При съответните условия, както в пример 1 с рацемична 6,7-дифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолин-карбонова киселина се получава с 55 %-ен добив 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-6-флуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-

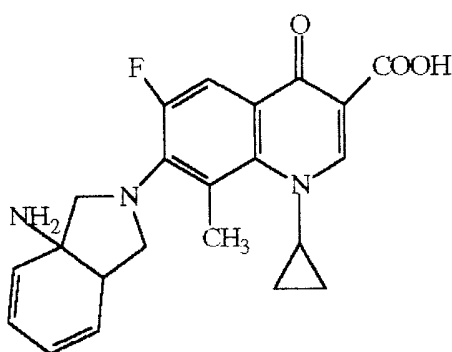
дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 238-239 °C (при разлагане).

Пример 24



При съответните условия, както в пример 1 с рацемична 8-хлор-6,7-дифлуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се получава с 52 %-ен добив 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-8-хлор-6-флуор-1-(цис-2-флуорциклопропил)-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 196-198 °C (при разлагане)(след хроматографско пречистване с дихлорметан/метанол (95:5) върху силикагел).

Пример 25

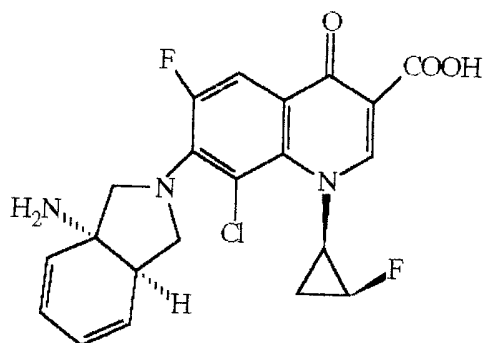


410 mg (1 mmol) В(О-СО-СН₃)₂-хелат на 1-циклопропил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина в 8 ml ацетонитрил се загряват под азот при 60-70°C в продължение на 15 часа с 224 mg (2 mmol) 1,4-гуазабицикло[2.2.2]октан и 272 mg (2 mmol) 1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-3a-иламин. Сместа се

концентрира под вакуум и остатъкът се смесва със смес от 4 ml ацетон и 0,5 ml концентрирана солна киселина и се обработва в продължение на 30 минути в ултразвукова баня. Концентрира се, добавя се вода (pH 3), отнучва се утаената 1-циклопропил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина (90 mg) и pH на матерната луга се регулира на 7,5 с 5 %-ен разтвор на натриев бикарбонат. Екстрахира се с дихлорметан, изсушава се с натриев сулфат и се концентрира.

Добив: 61 mg (15 % от теор. стойност) 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 201-203 °C (при разлагане).

Пример 26



317 mg (1 mmol) 8-хлор-6,7-дифлуор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина в смес от 4 ml ацетонитрил и 2 ml диметилформамид се загряват 1 час под обратен хладник със 187 mg (1,67 mmol) 1,4-гуазабицикло[2.2.2]октан и 165 mg (1,2 mmol) (3aS,7aR)-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-3a-иламин. Разтворът се оставя през нощта в хладилник. Падналата утайка се отнучва, измива се с 30 ml вода и се изсушава.

Добив: 290 mg (67 % от теор. стойност) 7-([3aS,7aR]3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-8-хлор-1-[(1R,2S)-2-флуор-

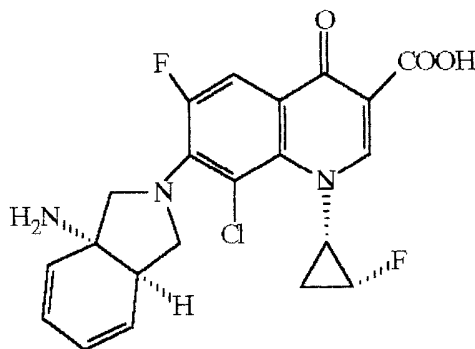
циклопропил]-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 206-207 °C (при разлагане).

$[\alpha]_D = + 2,5^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3), различни резултати при измерване на ъгъла на въртене; уточняване на структурата с рентгеноструктурен анализ.

217 mg (0,5 mmol) 7-([3aS,7aR]3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-8-хлор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се разтварят в смес от 5 ml вода и 0,5 ml 1N солна киселина и този разтвор се лиофилизира. Хидрохлоридът на 7-[(3aS,7aR)3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил]-8-хлор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се изолира количествено.

При подобни условия се получават мезилатът и тозилатът.

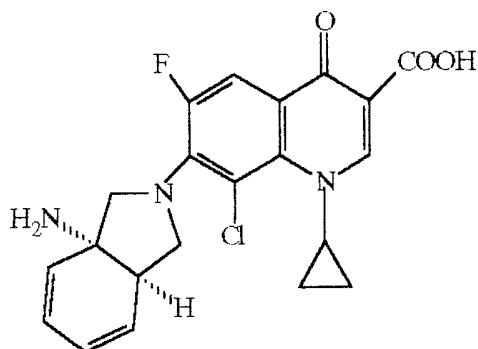
Пример 27



При съответните условия, както в пример 26 с 8-хлор-6,7-дифлуор-1-[(1S,2R)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина с добив 71 % се получава 7-([3aS,7aR]3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-8-хлор-6-флуор-1-[(1S,2R)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 170-174 °C (при разлагане).

$[\alpha]_D = + 215^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3).

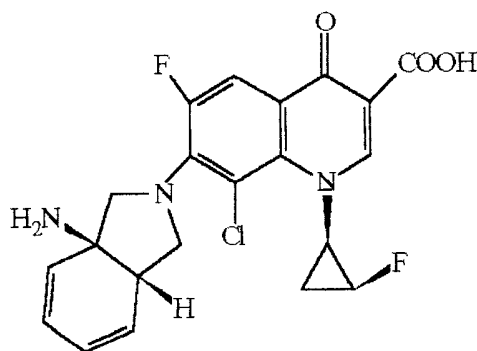
Пример 28



При съответните условия, както в пример 26 с 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифлуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина, с добив 86 % се получава 7-([3aS,7aR]3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-8-хлор-1-циклопропил-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 169-170 °C (при разлагане).

$[\alpha]_D = +116^\circ$ ($c = 0,4$, CHCl_3).

Пример 29



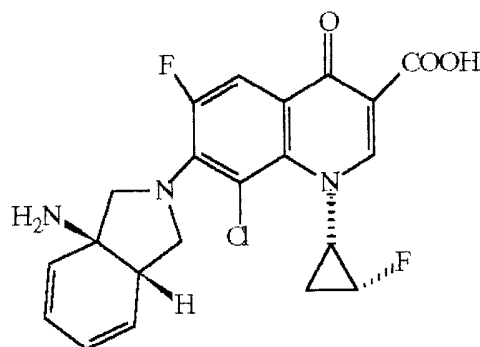
317 mg (1 mmol) 8-хлор-6,7-дифлуор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина в смес от 4 ml ацетонитрил и 2 ml диметилформамид се загряват 1 час под обратен хладник със 187 mg (1,67 mmol) 1,4-гуазабицикло[2.2.2]октан и 165 mg (1,2 mmol) (3aR,7aS)-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-3a-иламин. Разтворът се оставя през нощта в хладилник. Падналата утайка се отнучва, измива се с 30 ml вода и се изсушава.

Добув: 235 mg (54 % от теор. стойност) 7-([3aR,7aS]3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-8-хлор-1-[(1R,2S)-2-флуорциклопропил]-6-флуор-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина.

Точка на топене: 182-183°C (при разлагане).

$[\alpha]_D = -245^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3).

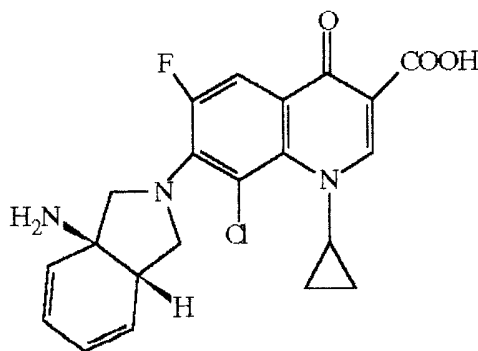
Пример 30



При съответните условия, както в пример 29 с 8-хлор-6,7-дифлуор-1-[(1S,2R)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина се получава 7-([3aR,7aS]3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-8-хлор-6-флуор-1-[(1S,2R)-2-флуорциклопропил]-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина с добив 71 %. Точка на топене: 195-197 °C (при разлагане).

$[\alpha]_D = -6,4^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3), променливи резултати при измерване на ъгъла на въртенето.

Пример 31



При съответните условия, както в пример 29 с 8-хлор-6,7-дифлуор-1-циклопропил-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина с добив 90 % се получава 7-([3aR,7aS]3a-амино-1,2,3,7a-тетрахидроизоиндол-2-ил)-8-хлор-6-флуор-1-циклопропил-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолинкарбонова киселина. Точка на топене: 169-170 °C (при разлагане).
 $[\alpha]_D = -119^\circ$ (c = 0,4, CHCl₃).

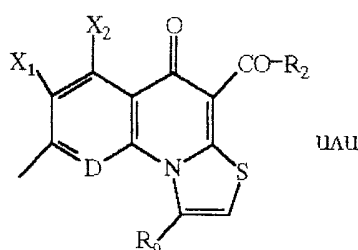
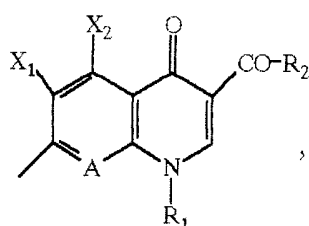
ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединения с формула (I)

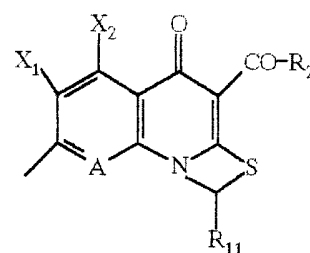


в която

Q означава радикал с формули



или



където

R₁ означава с халоген или хидрокси еднократно или двукратно евентуално заместен алкил с 1 до 4 въглеродни атоми, алкенил с 2 до 4 въглеродни атоми, с 1 или 2 флуорни атоми евентуално заместен циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атоми, бицикло[1.1.1]пент-1-ил, 1,1-диметилпропаргил, 3-оксетанил, метокси, амино, метиламино, диметиламино, с халоген, амино или хидрокси еднократно или двукратно евентуално заместен фенил,

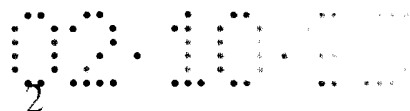
R₂ означава хидрокси, с хидрокси, метокси, амино, диметиламино евентуално заместен алкокси с 1 до 3 въглеродни атоми, бензилокси или (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилокси, ацетоксиметилокси, пивалоилоксиметилокси, 5-инданилокси, фталидинилокси, 3-ацетокси-2-оксибутилокси, нитрометил или гуалкоксикарбонилметил с 1 до 2 въглеродни атоми във всяка алкилова част,

R₉ означава водород или с метокси, хидрокси или халоген евентуално заместен алкил с 1 до 3 въглеродни атоми,

R₁₁ означава водород, CH₃ или CH₂F,

X₁ означава халоген или нитро,

X₂ означава водород, халоген, амино, хидрокси, метокси, меркапто, метил, халогенметил или винил,



A означава N или C-R₇, където

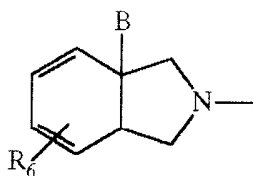
R₇ означава водород, халоген, CF₃, OCH₃, OCHF₂, CH₃, CN, CH=CH₂ или C≡CH или образува също така заедно с R₁ мост със структура -*O-CH₂-CH-CH₃, -*S-CH₂-CH₂-Q -*S-CH₂-CH-CH₃, -*CH₂-CH₂-CH-CH₃ или -O*-CH₂-N-R₈, при което маркираният с * атом е свързан с въглерода на A и където

R₈ означава водород, метил или формил, и

D означава N или C-R₁₀, където

R₁₀ означава водород, халоген, CF₃, OCH₃, OCHF₂ или CH₃, или може да образува заедно с R₉ мост със структура -*O-CH₂-, -*NH-CH₂-, -*N(CH₃)-CH₂-, -*N(C₂H₅)-CH₂-, -*N(c-C₃H₅)-CH₂- или -*S-CH₂-, при което маркираният с * атом е свързан с въглерода на D, и

T означава радикал с формула



където

B означава (CH₂)_m-NR₃R₄ или (CH₂)_m-OR₅, където

m означава 0 или 1,

R₃ означава водород, метил или алкоксикарбонил с 1 до 4 въглеродни атоми в алкиловата част,

R₄ означава водород или метил и

R₅ означава водород или метил и

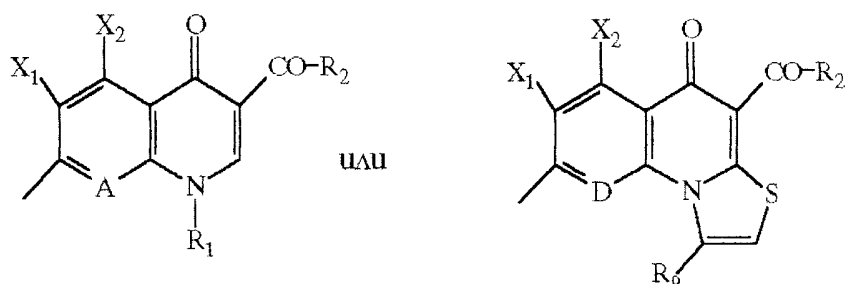
R₆ означава водород или метил,

и техните фармацевтично приемливи хидрати и киселиноприсъединителни соли, както и алкалните, алкалоземните, сребърните и гуанидиновите соли на съответните карбонови киселини.

2. Съединения с формула (I) съгласно претенция 1,

където

Q представлява радикал с формули



където

R_1 означава с халоген еднократно или двукратно евентуално заместен алкил с 1 до 4 въглеродни атоми, алкенил с 2 до 3 въглеродни атоми, с 1 флуорен атом евентуално заместен циклоалкил с 3 до 4 въглеродни атоми, бицикло[1.1.1]пент-1-ил, 1,1-диметилпропаргил, 3-оксетанил, метиламино, с флуор, амино или хидрокси еднократно или двукратно евентуално заместен фенил,

R_2 означава хидрокси, алкокси с 1 до 2 въглеродни атоми, бензилокси или (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси,

R_9 означава водород или с флуор еднократно до трикратно евентуално заместен алкил с 1 до 2 въглеродни атоми,

X_1 означава флуор или хлор,

X_2 означава водород, халоген, амино, метил, трифлуорометил или винил,

A означава N или C- R_7 , където

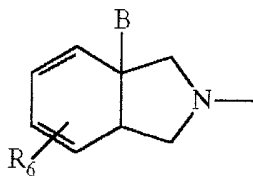
R_7 означава водород, халоген, CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$, CH_3 , CN , $CH=CH_2$ или $C\equiv CH$ или образува също така заедно с R_1 мост със структура $-*O-CH_2-CH-CH_3$, $-*S-CH_2-CH_2-$, $-*CH_2-CH_2-CH-CH_3$ или $-*O-CH_2-N-R_8$, при което маркираният с * атом е свързан с въглерода на A и където

R_8 означава водород или метил или формил, и

D означава N или C- R_{10} , където

R_{10} означава водород, флуор, хлор, CF_3 , OCH_3 или CH_3 , или може да образува заедно с R_9 мост със структура $-*O-CH_2-$, $-*N(CH_3)-CH_2-$, $-*N(C_2H_5)-CH_2-$, $-*N(c-C_3H_5)-CH_2-$ или $-*S-CH_2-$, при което маркираният с * атом е свързан с въглерода на D, и

T означава радикал с формула



където

B означава $-NR_3R_4$ или $-OH$, където

R_3 означава водород или метил,

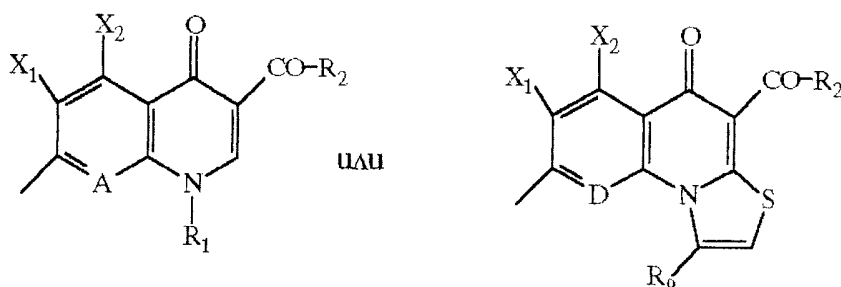
R_4 означава водород или метил и

R_6 означава водород

и техните фармацевтично приемливи хидрати и киселиноприсъединителни соли, както и алкалните, алкалоземните, сребърните и гуанидиновите соли на съответните карбонови киселини.

3. Съединения с формула (I) съгласно претенция 1, където

Q представлява радикал с формула



където

R_1 означава с флуор еднократно или двукратно евентуално заместен алкил с 1 до 4 въглеродни атоми, винил, с 1 флуорен атом

евентуално заместен циклоалкил, с флуор еднократно или двукратно
евентуално заместен фенил,

R_2 означава хидрокси, алкокси с 1 до 2 въглеродни атоми или (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси,

R_9 означава водород или с флуор еднократно до трикратно
евентуално заместен метил,

X_1 означава флуор,

X_2 означава водород, флуор, амино, метил или винил,

A означава N или C- R_7 , където

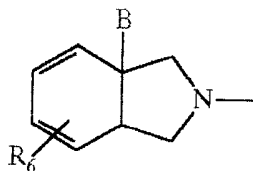
R_7 означава водород, флуор, хлор, бром, CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$, CH_3 , CN , $CH=CH_2$ или $C\equiv CH$ или образува също така заедно с R_1 мост със структура $-*O-CH_2-CH-CH_3$ или $-*O-CH_2-N-R_8$, при което маркираният с * атом е свързан с въглерода на A и където

R_8 означава водород или метил,

D означава N или C- R_{10} , където

R_{10} означава водород, флуор, хлор или OCH_3 или може да образува заедно с R_9 мост със структура $-*O-CH_2-$, $-*N(CH_3)-CH_2-$, $-*N(C_2H_5)-CH_2-$ или $-*S-CH_2-$, при което маркираният с * атом е свързан с въглерода на D, и

T означава радикал с формула



където

B означава $-NH_2$ и

R_6 означава водород

и техните фармацевтично приемливи хидрати и киселиноприсъединителни соли, както и алкалните, алкалоземните,

сребърните и гуанидиновите соли на съответните карбонови киселини.

4. Диастереоизомерно чисти и енантиомерно чисти съединения съгласно претенциите 1 до 3.

5. Метод за получаване на съединения с формула (I) съгласно претенции 1 до 4, характеризиращ се с това, че съединения с формула (II)

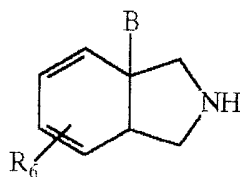


където

Q има значението, дадено по-горе, и

Y означава халоген, особено флуор или хлор

Взаимодействат със съединения с формула (III)



(III)

където B и R₆ имат значенията, дадени по-горе,

евентуално в присъствие на средства, свързващи киселината, и евентуално при отцепване на съществуващи защитни групи.

6. Рацемични, диастереоизомерно чисти и енантиомерно чисти съединения от групата, състояща се от

3а-етилов-2-метилов естер на 1,2,3,4,7,7а-хексахидроизоиндол-2,3а-дикарбонова киселина,

етилов естер на 2-бензил-1,2,3,4,7,7а-хексахидроизоиндол-3а-карбонова киселина,

3а-етилов-2-метилов естер на 1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2,3а-дикарбонова киселина,

2-метилов естер на 1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-2,3а-дикарбонова киселина,

02.10.95

метилов естер на 3а-метоксикарбониламино-1,2,3,7а-тетрахидро-
изоиндол-2-карбонова киселина,

1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин,

4-метил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин,

5-метил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин,

6-метил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин,

7-метил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол-3а-иламин,

3а-метиламино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол,

3а-диметиламино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол,

3а-трет-бутоксикарбониламино-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол,

3а-аминометил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол,

3а-метиламинометил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол,

3а-диметиламинометил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол,

3а-хидрокси-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол,

3а-хидроксиметил-1,2,3,7а-тетрахидроизоиндол.

7. Съединения съгласно претенции 1 до 4 за борба с болести.

8. Съединения съгласно претенции 1 до 4 за борба с бактериални
инфекции.

9. Приложение на съединения съгласно претенции 1 до 4 при
получаване на лекарствени средства.

10. Лекарствени средства, съдържащи съединенията съгласно
претенции 1 до 4.

11. Антибактериални средства, съдържащи съединения съгласно
претенции 1 до 4.

