



(19) **UA** (11) **57 055** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/47, A 61P 1/04, C**
07D 471/04, 487/04, 498/04

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99074093, 04.12.1997
(24) Дата начала действия патента: 16.06.2003
(30) Приоритет: 16.12.1996 DE 196 52 239.0
(46) Дата публикации: 15.06.2003
(86) Заявка РСТ:
РСТ/ЕР97/06781, 19971204

(72) Изобретатель:
Матцке Микаэль, DE,
Петерсен Уве, DE,
Йеч Томас, DE,
Бартель Штефан, DE,
Шенке Томас, DE,
Химмлер Томас, DE,
Бааснер Бернд, DE,
Верлинг Ханс-Отто, DE,
Шаллер Клаус, DE,
Лабшински Харальд, DE

(73) Патентовладелец:
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ
7-(2-ОКСА-5,8-ДИАЗАБИЦИКЛО-[4,3,0]-НОН-8-ИЛ)-ХИНОЛОНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И
НАФИРИДОНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕЛИКОБАКТЕРНЫХ ИНФЕКЦИЙ И СВЯЗАННЫХ С
НИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению производных хинолон- и нафтиридонкарбонической кислот, замещенных в 7-положении радикалом 2-окса-5,8-диазацикло-[4,3,0]-нон-8-ил, а также их фармацевтически приемлемых гидратов и/или солей для лечения хеликобактерных инфекций и связанных с ними гастродуоденальных

заболеваний.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 6, 15.06.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **57 055** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/47, A 61P 1/04, C**
07D 471/04, 487/04, 498/04

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99074093, 04.12.1997
(24) Effective date for property rights: 16.06.2003
(30) Priority: 16.12.1996 DE 196 52 239.0
(46) Publication date: 15.06.2003
(86) PCT application:
PCT/EP97/06781, 19971204

(72) Inventor:
Matzke Michael, DE,
Petersen Uwe, DE,
Jaetsch Thomas, DE,
Bartel Stephan, DE,
Schenke Thomas, DE,
Himmeler Thomas, DE,
Baasner Bernd, DE,
Werling Hans-Otto, DE,
Schaller Klaus, DE,
Labischinski Harald, DE

(73) Proprietor:
BAYER ACTIENGESELLSCHAFT, DE

(54) USE OF 7-(2-OXA-5,8-DIAZABICYCLO[4.3.0]-NON-8-YL)-QUINOLONE CARBOXYLIC ACID AND NAPHTHYRIDON CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES IN TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS AND ASSOCIATED GASTRODUODENAL DISEASES

(57) Abstract:

The invention relates to the use of quinolone and naphthyridon carboxylic acid derivatives, which are substituted by a 2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]-non-8-yl-radical in position seven, as well as to their pharmaceutically applicable hydrates and/or salts in the treatment of Helicobacter pylori

infections and associated gastroduodenal diseases.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 6, 15.06.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **57 055** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/47, A 61P 1/04, C**
07D 471/04, 487/04, 498/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99074093, 04.12.1997

(24) Дата набуття чинності: 16.06.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 16.12.1996 DE 196 52 239.0

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.06.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/EP97/06781, 19971204

(72) Винахідник(и):

Матцке Міхаель , DE,
Петерсен Уве , DE,
Йеч Томас , DE,
Бартель Штефан , DE,
Шенке Томас , DE,
Хіммлер Томас , DE,
Бааснер Бернд , DE,
Верлінг Ханс-Отто , DE,
Шаллер Клаус , DE,
Лабішінскі Харальд , DE

(73) Власник(и):

БАЙЕР АКЦІОНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 7-(2-ОКСА-5,8-ДІАЗАБІЦИКЛО [4.3.0]НОН-8-ІЛ)- ХІНОЛОНКАРБОНОВОЇ
КИСЛОТИ ТА -НАФТИРИДОНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕЛІКОБАКТЕРНИХ ІНФЕКЦІЙ І
АСОЦІЙОВАНИХ З НИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(57) Реферат:

Винахід стосується застосування похідних
хінолон- і нафтиридонкарбонОВОЇ кислот, які
заміщені в 7-положенні радикалом
2-окса-5,8-діазабіцикло-[4,3,0]-нон-8-іл, а також

їх фармацевтично застосовних гідратів і/або солей
для лікування гелікобактерних інфекцій і
зв'язаних із ними гастроуденальних
захворювань.

Опис винаходу

Винахід стосується застосування похідних хінолон- і нафтиридонкарбонової кислот, що заміщені в 7-положенні радикалом 2-окса-5,8-діазабіцикло-[4,3,0]-нон-8-іл, а також їх солей для лікування гелікобактерних-інфекцій і асоційованих з ними гастродуоденальних захворювань.

В результаті відкриття наново *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*, раніше *Campylobacter pylori*) Уорреном і Маршаллом у 1983 році в наступні роки вдалося далі ґрунтовно просунути патофізіологічні уявлення про виникнення гастродуоденальних захворювань людини.

H. pylori вважається збудником гастриту типу Б і здається грає визначальну роль у безперервності пептичної виразкової хвороби. Епідеміологічні і патологічні дослідження також показують зв'язок між тривалою колонізацією слизоватої оболонки шлунка цими бактеріями і виникненням певних форм раку шлунка. Тому *H. pylori* у 1994р. віднесений до канцерогенів першого класу (найнебезпечніша категорія збудників раку). Дуже рідкий вид раку шлунка, MALT-лімфома (*mucosa-associated lymphoid tissue*), мабуть, викликаний цією ж інфекційною активною речовиною. У перших дослідженнях, дійсно, після повного знищення *H. pylori* зникли не тільки реактивні інфільтрати, але також і невеликі MALT-ліпоми. Обговорюється також взаємозв'язок з грубоскладчастим гастритом. Роль *H. pylori* при подразненому шлунку (невиразковій диспепсії) поки ще не ясна.

Різні епідеміологічні дослідження привели до висновку, що половина населення земної кулі інфікована цими бактеріями. Ймовірність заселення шлунка бактеріями *Helicobacter* зростає з віком. Оптимальне пристосування бактерій *Helicobacter* до умов життя виняткове, малоконкурентне заселення шлунка здається є попередньою умовою для розвитку хронічної інфекції і для широкого поширення цього патогенного виду бактерій.

Збудники зі своїми жгутиками дуже рухливі не тільки в рідкому середовищі, але й у в'язкому середовищі слизоватої оболонки шлунка, адгезують на клітинах шлункового епітелію і найкраще розмножуються при вмісті кисню 5%, такі умови панують у слизу стінки шлунка. Крім того бактерії виробляють велику кількість ензиму уреазу, який розщеплює сечовину на аміак і двоокис вуглецю. Можливо, що утворена "аміачна хмара" допомагає їм нейтралізувати кисле середовище в мікрооточенні і у такий спосіб захиститися від агресивної кислоти шлункового соку.

Пептичне виразкове захворювання

Виявлення в 70х роках антагоністів гістамін-H2-рецепторів зіграло визначну роль у лікуванні пептичних виразкових захворювань. Частота хірургічних втручань при лікуванні виразкових страждань у світі істотно знизилася. Цей прийом кислотної блокади був ще більше поліпшений в результаті створення інгібіторів видалення протонів.

За допомогою кислотногальмівної терапії можна у всякому разі вплинути тільки на симптоми виразкового захворювання, яке характеризується настанням рецидивів, тому мова повинна йти про лікування зі знищенням інфекційної активної речовини. Тому що практично всі пацієнти з виразкою дванадцятипалої кишки і значна частина пацієнтів із виразкою шлунка виявляють *H. pylori* інфекцію шлунка, всі вони, таким чином, страждають інфекційним захворюванням. Тільки виразкові захворювання, що викликані нестероїдальними протизапальними засобами, не зв'язані з *H. pylori* інфекцією.

Тому за рекомендацією погоджувальної конференції, що була проведена в 1994 році американською організацією охорони здоров'я (NIH), запропоновано при позитивному результаті аналізу на наявність інфекційної активної речовини всім пацієнтам з пептичними виразками пройти курс терапії по знищенню інфекції, спрямованої проти *H. pylori* (NIH Consensus Statement 1:1-23; 1994).

Аргументи для цього отримані при контрольних терапевтичних дослідженнях, в яких було показано, що після успішного знищення інфекційної активної речовини рецидиви виразки різко знизилися (0%-29%, у порівнянні з 61-95%).

H. pylori -терапія

В сучасних умовах знищення інфекції *H. pylori* важко здійснюване на практиці. Не існує простої і в той же час надійно діючої терапії. Інфекційна активна речовина надійно захищена і до неї важко підібратися через шар слизу.

H. pylori чутливий *in vitro* до багатьох антибіотиків. Однак ці антибіотики при монотерапії *in vivo* не ефективні. Сюди відносяться серед інших пеніцилін, амоксицилін, тетрациклін, еритроміцин, ципрофлоксацин, метронідазол і кларитроміцин. І вісмутіві солі і значно менше навіть інгібітори видалення протонів (омеппразол, ланзопразол) діють антибактеріальне *in vitro*, але не *in vivo*.

Серед всіх модифікацій терапій, що застосовувалися дотепер для знищення інфекції *H. pylori*, досить діючими виявилися тільки наступні потрібні терапії:

1. Класична вісмутова потрібна терапія (сіль вісмуту плюс два антибіотики) і
2. Модифікована потрібна терапія (кислотний інгібітор плюс два антибіотики).

Однак ці режими ґрунтовних способів знищення інфекції мають погану післядію і до 35% із них супроводжуються побічними явищами (болі в животі, нудота, понос, сухість у роті, розлад смаку і алергічні реакції на шкірі). Тому їх широке застосування утруднене. Іншим істотним недоліком є велика кількість прийнятих щодня ліків (12-16 таблеток у день). Цей недолік особливо чітко виявляється при четвертій терапії, при якій одночасно з класичною потрібною терапією приймається уповільнювач кислотної секреції.

Подвійна терапія (комбінація амоксицикліну з омеппразолом), яка застосовується в Німеччині, краще переноситься, однак, слабо діє і створюється враження, що вона не діє у курців і хворих, які попередньо проліковані омеппразолом.

При потрійній терапії в якості антибіотиків приймають, звичайно, амоксилін, нітроїмідазольні сполуки (метронідазол, тинідазол), тетрациклін, а також, з недавніх пір, макроліди (кларитроміцин) [в 3-4 часткових дозах].

В світі досягають ефектів знищення інфекції 70-90%. Різні чинники впливають на ефект знищення інфекції:

1. На першому місці стоїть стійкість інфекційної активної речовини (країни, що розвиваються: до 60%, Германія: до 10%) стосовно метронідазолу, найбільш часто застосовуваного антибіотика при потрійній терапії. І при лікуванні кларитроміцином вказують на недолік, зв'язаний із розвитком стійкості до 10%.

2. В якості іншого чинника варто назвати вищезгадану післядію, характерну для окремих пацієнтів.

Тваринні моделі

В якості відповідної моделі тварин описана *H. felis* модель миші [A.Lee і ін., Gastroenterology 99, 1315-1323 (1990)], модифікована нами таким чином, що вона дуже добре підходить для скринінга і порівняльної оцінки вищезгаданих речовин.

Бактерія *H. felis*, яка схожа на штопор і виробляє уреазу, незважаючи на великі морфологічні відмінності від бактерії *H. pylori*, знаходиться в близькому спорідненні з ній. *H. felis* є природним мешканцем слизової оболонки шлунка у собак і кішок. Після орального висіву збудники колонізують шлунок миші, аналогічно тому, як *H. pylori* колонізують шлунок людини. Створена хронічна тривала інфекція приводить у мишей до активного гастриту і індукує відповідну імунну реакцію.

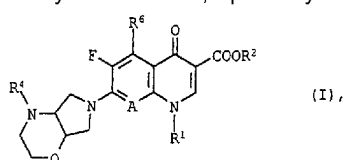
Терапевтична ефективність іспитових препаратів, встановлена на *H. felis* моделі миші розглядається в літературі як гарна для відповідної клінічної дії.

Незважаючи на дуже гарну *in vitro* активність антибіотиків (наприклад, амоксицилін або еритроміцин) проти *H. pylori*, вони не виявляють після монотерапевтичного застосування клінічно ніякої значної терапевтичної дії. Цей факт підтверджується за допомогою *H. felis* моделі миші. Відповідно, клінічно визнана дія по знищенню інфекційної активної речовини класичної потрійної терапії підтверджене і на *H. felis* моделі миші,

З EP-A-350733 і EP-A-550903 (Байер) відомі антибактеріальне діючі похідні 7-(2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-хінолон- і -нафтиридонкарбонових кислот. У JP 8048629 (Дейніппон) описано, що такі сполуки, як 8-хлор-1-циклопропіл-7-([8,8]-2,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (BAY Y 3118) виявляє антибактеріальну дію проти *H. pylori*. Відомо, що ряд високодіючих хінолонів, як наприклад, ципрофлоксацин, ломефлоксацин або офлоксацин (Journal of Antimicrobial Chemotherapy 22, 631-636 [1988], Antimicrobial Agents and Chemotherapy 33, 108-109, [1989]) виявляють *in vitro* дію проти *Helicobacter* spp. Однак виявилось, що на моделі тварин (*Helicobacter felis*, миші) ці клінічно використовувані антибактеріальне діючі хінолони в терапевтичних застосовуваних дозах не в змозі привести до знищення інфекційної активної речовини. Навіть при монотерапевтичному лікуванні за допомогою високодіючих хінолонів, що ще не надійшли на ринок, наприклад, уже згаданий BAY Y 3118, не вдається домогтися знищення *H. felis* на моделях тварин без того, щоб в зв'язку з високою токсичністю речовини, часто не гинула велика частина тварин. Застосування тровафлоксацину або його похідних в комбінації з іншими антибіотиками, такими як амоксицилін або тетрациклінами або інгібіторами відкачки протонів, такими як омепразол, для лікування *H. pylori* описане в EP-A-0676199 і GB-A-2289674 (Пфіцер).

Тому завданням, що лежить в основі винаходу, було знайти відносно добре переносимі речовини, які в змозі ці високоспецифічні бактерії знищити за допомогою простої монотерапії.

Було виявлено, що сполуки загальної формули (I)



в якій

R¹ означає алкіл із числом атомів вуглецю від 1 до 4, при необхідності заміщений одноразово або дворазово галогеном, феніл, при необхідності заміщений одним або двома атомами фтору, або циклопропіл, при необхідності заміщений одним або двома атомами фтору,

R² означає водень, алкіл із числом атомів вуглецю від 1 до 4, при необхідності заміщений гідрокси-, метокси-, зміно-, метиламіне- або диметиламіногрупою, або означає (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)-метил,

A означає N або C-R³, причому

R³ означає водень, галоген, метил, метокси-, диформетокси- або ціаногрупу або разом із R¹ утворює місток структури

-*OCH₂-CH-CH₃ або -*O-CH₂-N-CH₃, причому атом, позначений значком *, зв'язаний з атомом вуглецю A,

R⁴ означає водень, бензил, (C₁-C₃)-алкіл, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)-метил, радикали зі структурою -CH=CH-COOR⁵, -CH₂CH₂COOR⁵, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂COCH₃, -CH₂COCH₃, в яких

R⁵ означає метил або етил

R⁶ означає водень, аміно-, гідроксигрупу, метил або галоген,

у формі рацематів, сумішей діастереомерів або у виді енантіомерно чистих або діастереомерно чистих речовин, фармацевтичне застосовні гідрати і/або солі яких, такі як солі приєднання до кислоти, а також солі лужних, лужноземельних металів, срібла і гуанідинію з карбоновими кислотами, що лежить в основі, виявляють

сильну антибактеріальну дію стосовно *Helicobacter* ssp. і можуть бути використані для повного знищення цих збудників.

Кращі сполуки загальної формули (I), в якій

R¹ означає трет-бутил, при необхідності заміщений одноразово або дворазово фтором, або циклопропіл, при необхідності заміщений одним атомом фтору,

R² означає водень, алкіл із числом атомів вуглецю від 1 до 4 або означає (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)-метил,

A означає C-R³, причому

R³ означає водень, фтор, метокси-, диформетокси- або ціаногрупу або разом із R¹ утворює місток структури

-*O-CH₂-CH-CH₃ або -*O-CH₂-N-CH₃, причому атом, позначений значком *, зв'язаний з атомом вуглецю A,

R⁴ означає водень, (C₁-C₃)-алкіл, радикали зі структурою -CH₂CH₂COOR⁵, -CH₂CH₂CN, -CH₂COCH₃, в яких

R⁵ означає метил або етил,

R⁶ означає водень, аміногрупу або метил,

і їх фармацевтично застосовні гідрати і/або солі, такі як солі приєднання до кислоти, а також солі лужних, лужноземельних металів, срібла і гуанідинію з карбоновими кислотами, що лежать в основі.

Найкращі сполуки загальної формули (I), в якій

R¹ означає трет-бутил, при необхідності заміщений одноразово або дворазово фтором, або циклопропіл,

R² означає водень, метил або етил,

A означає C-R³, причому

R³ означає водень, метокси-, диформетокси- або ціаногрупу або разом із R¹ утворює місток структури -*O-CH₂-CH-CH₃ або -*O-CH₂-N-CH₃, причому атом, позначений значком *, зв'язаний з атомом вуглецю A,

R⁴ означає водень, метил,

R⁶ означає водень,

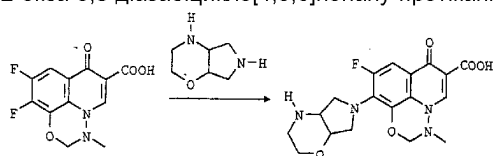
і їх фармацевтично застосовні гідрати і/або солі, такі як солі приєднання до кислоти, а також солі лужних, лужноземельних металів, срібла і гуанідинію з карбоновими кислотами, що лежать в основі.

Предметом даного винаходу є також нові речовини 8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-(2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота і

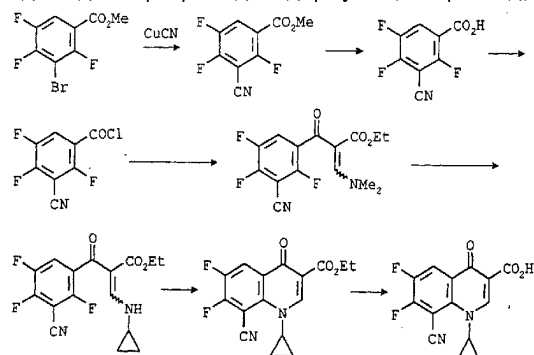
1-циклопропіл-8-диформетокси-6-фтор-1,4-дигідро-7-(2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота, особливо в діастереомерно чистій або в енантіомерно чистій формі і їх фармацевтичне застосовні гідрати і/або солі, такі як солі приєднання до кислоти, а також солі лужних, лужноземельних металів, срібла і гуанідинію з карбоновими кислотами, що лежать в основі. Найкраща 8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-((1S,6S)-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота.

Речовини, що придатні для застосування, відповідно до винаходу, частково відомі з EP-A-0350733, EP-A-0550903, а також із DE-A-4329600 або можуть бути отримані за описаними там способами.

Наприклад, при застосуванні 9,10-дифтор-3,8-диметил-7-оксо-2,3-дигідро-7Н-піrido-[1,2,3-а,е][1,3,4]бензоксадіазин-6-карбонової кислоти і 2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану протікання реакції можна описати за допомогою наступної схеми:

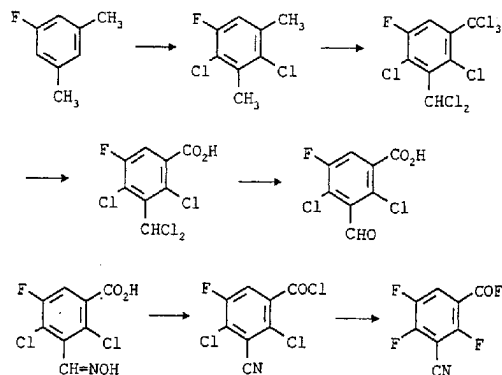


Похідні 7-галоген-хінолінкарбонової кислоти, які застосовуються для одержання сполук формули (I), що відповідає винаходу, відомі або можуть бути отримані за відомими методами. Так 7-хлор-8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота, відповідно, етиловий ефір 7-хлор-8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти описаний в EP-A-0276700. Відповідні 7-фторпохідні одержують, наприклад, при наступній послідовності реакцій:



Альтернативний спосіб для одержання проміжного продукту 2,4-дихлор-3-ціано-5-фтор-бензоїлхлориду, що

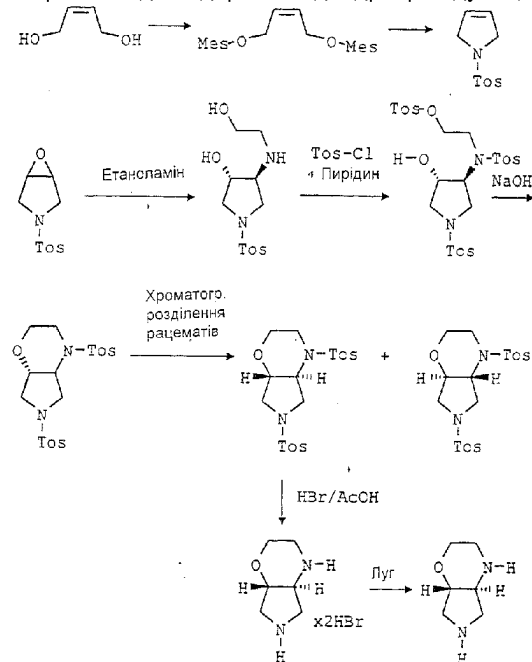
служить вихідним продуктом для одержання 7-хлор-8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти (EP-A-0276700) і який може бути переведений у 3-ціано-2,4,5-трифторбензоїлфторид виходить із 5-фтор-1,3-ксилолу: 5-фтор-1,3-ксилол у присутності каталізатора при іонних умовах хлорують дворазово в циклі до 2,4-дихлор-5-фтор-1,3-диметилбензолу і на закінчення при радикальних умовах хлорують у бічних ланцюгах до 2,4-дихлор-5-фтор-3-дихлорметил-1-трихлорметилбензол. Його переводять при омиленні 2,4-дихлор-5-фтор-3-дихлорметилбензойної кислоти в 2,4-дихлор-5-фтор-3-формил-бензойну кислоту і на закінчення перетворюють у 2,4-дихлор-5-фтор-3-N-гідроксиімінометил-бензойну кислоту. При обробці тіонілхлоридом одержують 2,4-дихлор-3-ціано-5-фтор-бензоїлхлорид, що при реакції хлор/фтору-обміну перетворюють у 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензоїлфторид.



Аміни, використовувані для одержання сполук формули (I), відомі з EP-A-0550903, EP-A-0551653, а також із DE-A-4309964.

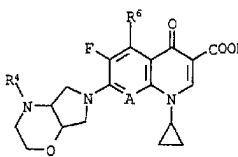
Альтернативний шлях для синтезу дигідроброміду 1S,6S-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану, відповідно, вільної основи 1S,6S-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану, а також відповідних 1R,6R-енантіомерів поданий нижче:

вихідним продуктом для цього синтезу є цис-1,4-дигідрокси-2-бутен, що при мезилуванні переводять у біс-мезилат, за допомогою тозиламіду перетворюють у 1-тозилпіролідін. Цю сполуку переводять за допомогою м-хлорпербензойної кислоти в епоксид. Розкриття епоксидного циклу відбувається при нагріванні з етаноламіном у ізопропанолі з утворенням транс-3-гідрокси-4-(2-гідрокси-етиламіно)-1-(толуол-4-сульфоніл)-піролідін із виходом більш 80%. На закінчення перетворюють у піридин/тетрагідрофурані з тозилхлоридом при охолодженні в трис-тозилат, який у виді сирого продукту в суміші з невеликою кількістю тетра-тозил-похідного при лужних умовах реакції циклізують у рацемічний транс-5,8-біс-тозил-2-окса-5,6-діазабіцикло[4,3,0]нонан. На цій стадії здійснюють із високою селективністю хроматографічне розщеплення рацематів на зв'язаному із силікагелем полі(N-метакрилоїл-L-леуцин-d-ментиламіді) у якості стаціонарної фази. Бажаний енантіомер, (1S,6S)-5,8-біс-тозил-2-окса-5,6-діазабіцикло[4,3,0]нонан, одержують із чистотою >99%. Відщеплення п-тозильних захисних груп здійснюють НВг-ледяною оцтовою кислотою, при цьому утворюється дигідробромід (1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану, який можна за допомогою лугу, наприклад, гідроксиду натрію або калію, або за допомогою іонообмінника перевести у вільну основу. Аналогічна послідовність реакцій може бути використана для одержання дигідроброміду 1R,6R-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану.



Синтез (1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану

В якості прикладів сполук, що відповідають винаходу, поряд із наведеними в таблиці 1 прикладами отриманих сполук, можна також назвати рацемічні форми, а також енантіомерно чисті, відповідно, діастереомерно чисті сполуки, які можна використовувати.

Таблиця 1		
		
A	R ⁴	R ⁶
C-H	H	CH ₃
C-H	CH ₃	H
C-CN	H	CH ₃
C-CN	H	NH ₂
C-CN	H	OH
C-CN	H	F
C-CN	CH ₃	H
A	R ⁴	R ⁶
C-CN	CH ₃	CH ₃
C-CN	CH ₃	NH ₂
C-CN	CH ₃	OH
C-CN	CH ₃	F
C-OCH ₃	H	CH ₃
C-OCH ₃	H	NH ₂
C-CH ₃	H	NH ₂
C-CH ₃	H	CH ₃

Сполуки, що відповідають винаходу, можуть у формі їх бетайнів або у формі солей кристалізуватися з одною або двома молекулами води.

Сполуки, що відповідають винаходу, діють сильно антибіотично і виявляють при низькій токсичності широкий антибактеріальний спектр стосовно грампозитивної і грамнегативної інфекційної активної речовини, насамперед стосовно *Helicobacter ssp.*

Ці важливі властивості визначають їх застосування в якості хіміко-терапевтичних засобів для лікування *Helicobacter pylori*-інфекцій і зв'язаних із ними гастродуоденальних захворювань, яким за допомогою речовин, що відповідають винаходу, можна перешкодити, поліпшити і/або вилікувати.

Сполуки, що відповідають винаходу, застосовують у різних фармацевтичних формах. Кращими фармацевтичними формами є таблетки, драже, капсули, пілюлі, грануляти, розчини, суспензії або емульсії.

Хоча сполуки, що відповідають винаходу, вводяться як монотерапевтичний засіб, їх можна при необхідності застосовувати в комбінації з іншими ліками. В якості комбінаційного партнера можна, наприклад, назвати: похідні нітроїмідазолу, наприклад, метронідазол, інгібітори виведення протонів, наприклад, омепразол, пантопразол або ланзопразол, антагоністи H₂-рецептора, наприклад, циметидин, ранітидин, фамотидин або ніцатидин, сполуки вісмуту, наприклад, висмутсаліцилат або CBS (колоїдальний вісмут субцитрат), інші антибіотики, наприклад, амоксицилін, азлоцилін або кларитроміцин, антацида.

Мінімальні пригнічуючі концентрації (МПК), що приведені в таблиці 2 для сполук, які відповідають винаходу, як приклад для порівняння з ципрофлоксацином, були визначені при агар-розріджувачому тесті на колумбіа-агар, відповідно, базис 2 агар (оксоїд) із 10% лізованною кров'ю коня або при pH 7 або pH 5 з 1г/л сечовини. Випробовувані субстанції тестувалися у репліка-чашках, які щораз містили в два рази розведені зменшені концентрації діючої речовини. Для щеплення використовували свіжі *Helicobacter*-культури з рідкої культури або суспензії мікроорганізмів з агарових пластин. Агарові пластини, яким було зроблене щеплення, при 37°C і в атмосфері з 5-10% CO₂ інкубували протягом 48-72 годин. Зчитане значення МПК (мг/л) дає мінімальну концентрацію діючих речовин, при якій неозброєним оком не виявлено ніякого росту. Були використані наступні *Helicobacter*-ізоляти: *H. felis* ATCC 49179, *H. pylori* NCTC 11637, *H. pylori* клінічний ізолят 008.

Таблиця 2		
Величина МПК (мг/л) деяких сполук, що відповідають винаходу, (агар-розріджувачий тест)		
Приклад	МПК(мг/л)	
	<i>H. pylori</i> 008	<i>H. pylori</i> 1637
1A	0,06	Н.д.
2	0,06	Н.д.
4	0,25	0,06
6	0,06	0,06

8	0,06	0,06
13	0,125	0,06
ципрофлоксацин	0,125	0,125

Для дослідження на тваринних моделях бралися жіночі особини Swiss мишей (у віці від 8 до 12 тижнів, SPF-вирощування), які утримували на існуючих у продажі кормах і воді. Для колонізації використовували визначений *H. felis* штам (ATCC 49179). Бактерії висівали у виді суспензії (0,1мл із 10^8 - 10^9 бактерій) 4 рази протягом 7 днів за допомогою шлункового зонда. Альтернативно цьому для інфікування використовували і шлункові гомогенати раніше інфікованих мишей.

Через 3-5 доби після проведення інфікування починали лікування дослідними препаратами. Як перший результат ефективності лікування виміряні зменшення числа збудників інфекції як "кліренс" через 24 години після останнього лікування (наприклад, 3, 7, 10, 14 доби, 1-3 рази на день). У деяких випадках встановлене і повне знищення збудників інфекції через 2-4 тижні після закінчення лікування. За аналогією з застосуванням у клінічній діагностиці "CLO"-тестом (максимально стерпні концентрації) проводять уреаз-тест на основі мікротитрування. Перевіряли певні біопсати шлунка на зміну забарвлення протягом 24 годин.

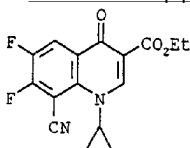
У таблиці 3 як приклад дивно високої ефективності дії *in vivo* сполук за винаходом, наведений терапевтичний результат після семиденного лікування інфікованих мишей за допомогою 8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-((1S,6S)-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонної кислоти (приклад 1А), а також за допомогою 9-фтор-3-метил-10-((1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-7-оксо-2,3-дигідро-7Н-піридо[1,2,3-d,e][1,3,4]бензокса-діазин-6-карбонової кислоти (приклад 2) у порівнянні з лікуванням ципрофлоксацином: у той час як за допомогою ципрофлоксацину при цих умовах досліді ніякого кліренсу не досягнуто, він досягає у сполук за винаходом, 100%. Десятиденне лікування мишей дозами 2×10 мг/кг 8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонної кислоти привело навіть до повного знищення збудників інфекції.

Таблиця 3			
Терапевтичні результати після семиденного лікування інфікованих (<i>H. felis</i> ATCC 49179) мишей (по 5 тварин у групі)			
Приклад	Доза (мг/кг)	кліренс	%
1А	2×10	5/5	100
2	2×10	5/5	100
Ципрофлоксацин	2×10	0/5	0

Приклади одержання проміжних продуктів

Приклад П 1

Етиловий ефір 8-ціано-1-циклопропіл-6,7-дифтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти



а. Метилловий ефір 3-бром-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти:

До суміші 1460мл метанолу і 340г триетиламіну додають краплями при охолодженні льодом 772г 3-бром-2,4,5-трифтор-бензоїлфториду. Після цього 1 годину перемішують при кімнатній температурі. Відганяють розчинник із реакційної суміші, залишок розчиняють у воді і метиленхлориді і водну фазу ще раз струшують із метиленхлоридом. Після висушування органічної фази над сульфатом натрію відганяють розчинник і залишок переганяють у вакуумі. Одержують 752,4г метилового ефіру 3-бром-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти з температурою кипіння $122^\circ\text{C}/20$ мбар.

б. Метилловий ефір 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти

269г метилового ефіру 3-бром-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти і 108г ціаніду міді нагрівають у 400мл диметилформаміду протягом 5 годин із зворотним холодильником. Після цього відганяють у вакуумі всі леткі складові частини реакційної суміші. Потім дистилат фракціонують на колонці. Одержують 133г метилового ефіру 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти з температурою кипіння $88-89^\circ\text{C}/0,01$ мбар.

в. 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензойна кислота

Розчин 156г метилового ефіру 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти в 960мл крижаної оцтової кислоти, 140мл води і 69мл концентрованої сірчаної кислоти 8 годин нагрівають із зворотним холодильником. Потім велику частину оцтової кислоти відганяють у вакуумі і до залишку додають воду. Тверду речовину, що випадає в осад, відсмоктують, промивають водою і сушать. Одержують 118,6г 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти у виді білої твердої речовини з температурою плавлення $187-190^\circ\text{C}$.

г. Хлорид 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти

111г 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти і 84г оксалілхлориду в 930мл сухого метиленхлориду при додаванні декількох крапель диметилформаміду перемішують 5 годин при кімнатній температурі. Потім метиленхлорид відсмоктують і залишок переганяють у вакуумі. Одержують 117,6г 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензоїлхлориду у виді жовтого масла.

д. Етиловий ефір 2-(3-ціано-2,4,5-трифтор-бензоїл)-3-диметил-аміно-акрилової кислоти

До розчину 36,5г етилового ефіру 3-диметиламіну-акрилової кислоти і 26,5г триетиламіну в 140мл толуолу добавляють краплями розчин 55г хлориду 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти в 50мл толуолу таким чином, що температура зберігається в інтервалі 50 і 55°C. Після цього ще 2 години перемішують при 50°C. Розчинник відганяють у вакуумі і залишок без подальшої переробки використовують у наступній стадії.

д. Етиловий ефір 2-(3-ціано-2,4,5-трифтор-бензоїл)-3-цикло-пропіламіно-акрилової кислоти

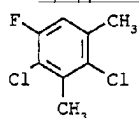
До реакційного продукту стадії г добавляють краплями 30 г крижаної оцтової кислоти при 20°C. На закінчення добавляють краплями розчин 15,75 г циклопропіламіну в 30мл толуолу. Суміш перемішують протягом однієї години при 30°C. Потім добавляють 200мл води, перемішують 15 хвилин, відокремлюють органічну фазу і протрушують її ще один раз з 100мл води. Після цього органічну фазу сушать над сульфатом натрію і у вакуумі відганяють розчинник. Сирий продукт, отриманий таким чином, використовують без подальшої переробки в наступній стадії.

е. Етиловий ефір 8-ціано-1-циклопропіл-6,7-дифтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

Реакційний продукт стадії д і 27,6г карбонату калію перемішують у 80мл диметилформаміду 16 годин при кімнатній температурі. Після цього реакційну суміш виливають у 750мл крижаної води, тверду речовину відсмоктують і промивають 80мл холодного метанолу. Після висушування одержують 47г етилового ефіру 8-ціано-1-циклопропіл-6,7-дифтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти з температурою плавлення 209-211°C.

Приклад П 2

2,4-дихлор-5-фтор-1,3-диметилбензол



а) у відсутності розчинника

У 124г 3,5-диметил-фторбензолу вводять 1г безводного хлориду заліза(III) і вводять із швидкістю хлор (біля 4 годин), з яким протікає реакція. Вона спочатку трохи екзотермічна (зростання температури від 24 до 32°C) і її підтримують охолоджуючи нижче 30°C. Після введення 120г хлору реакційна суміш стає твердою. Відповідно до хроматографічного аналізу утвориться 33,4% монохлор-сполуки, 58,4% бажаного продукту і 5% сполук з великим числом атомів хлору. Хлороводень відсмоктують і реакційну суміш на закінчення при вакуумі, що створений струминним водяним насосом, переганяють у колонці.

У першому відгоні одержують при 72-74°C/22мбар 49г 2-хлор-5-фтор-1,3-диметилбензолу. Після проміжного відгону в 5г виділяють при 105°C/22мбар 75г 2,4-дихлор-5-фтор-1,3-диметилбензолу, температура плавлення 64-65°C.

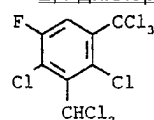
б) в дихлорметані

1кг 3,5диметил-фторбензолу з 15г безводного хлориду заліза(III) розчиняють у 1,2дихлоретані і вводять хлор поступово у ході реакції (біля 4 годин). Вона спочатку трохи екзотермічна (зростання температури від 24 до 32°C) і її підтримують, охолоджуючи нижче 30°C. Після введення 1200г хлору, відповідно до газо-хроматографічного аналізу увариться 4% монохлорсполуки, 81,1% бажаного продукту і 13,3% сполук з великою кількістю атомів хлору. Після відгону розчинника і хлороводню залишок при вакуумі, що створюється струминним водяним насосом, переганяють у колонці.

У першому відгоні одержують 40г 2-хлор-5-фтор-1,3-диметилбензолу. Після невеликого проміжного відгону виділяють при 127-128°C/50мбар 1115г 2,4-дихлор-5-фтор-1,3-диметил бензолу.

Приклад П 3

2,4-дихлор-5-фтор-3-дихлорметил-1-трихлорметилбензол

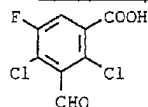


В апаратуру для фотохлорування з введенням для хлору і відводом для хлороводню до газоочисника, а також із джерелом світла поблизу трубки, по якій вводиться хлор, завантажують 1890г 2,4-дихлор-5-фтор-1,3-диметилбензолу і при 140-150°C вводять дозовано хлор. Протягом 30 годин вводять 3850г хлору. Кількість бажаного продукту складає, за газовою хроматографією, 71,1%, частка менш хлорованих сполук 27,7%.

Перегонка в 60см колонці зі спіралями Вільсона дає 1142г у першому відгоні, який повторно використовують для хлорування. Головний погон при 160-168°C дає 2200г 2,4-дихлор-5-фтор-3-дихлорметил-1-трихлорметилбензолу з температурою плавлення 74-76°C. Після перекристалізації проби з метанолу температура плавлення складає 81-82°C.

Приклад П 4

2,4-дихлор-5-фтор-3-формил-бензойна кислота

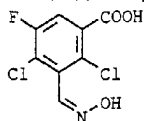


В апаратуру для перемішування з газовідводом завантажують 2500мл 95%-ної сірчаної кислоти при 70°C і вводять краплями 500г розплавленого 2,4-дихлор-5-фтор-3-дихлорметил-1-трихлорметил-бензолу. Через

деякий час починає утворюватися хлористий водень. Протягом 2 годин проводять дозування і перемішують до припинення газовиділення. Після охолодження до 20°C реакційну суміш виливають на 4кг льоду і тверду речовину, що випадає, відсмоктують. Продукт промивають водою і сушать. Вихід: 310г. Температура плавлення: 172-174°C.

Приклад П5

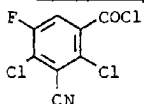
2,4-дихлор-5-фтор-3-N-гідроксиімінетил-бензойна кислота



В апаратуру для перемішування завантажують 80г хлориду гідроксиламонія в 500мл етанолу і вводять краплями 45%-ний натровий луг і на закінчення при 40-45°C вводять 200г 2,4-дихлор-5-фтор-3-формил-бензойної кислоти. Реакція злегка екзотермічна і 5 годин при температурі 60°C перемішують. Після охолодження продукту до кімнатної температури введенням по краплям соляної кислоти доводять до pH <3, продукт розчиняють у трет-бутил-метиловому ефірі, органічну фазу відокремлюють і розчинник відганяють. Залишок містить 185г 2,4-дихлор-5-фтор-3-N-гідроксиімінетил-бензойної кислоти, температура плавлення: 190-194°C.

Приклад П6

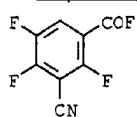
2,4-дихлор-3-ціано-5-фтор-бензоїлхлорид



В апаратуру для перемішування з дозувальним пристроєм і газовідводом через протиточний холодильник до газоочисника завантажують 600мл тіонілхлориду і при 20°C вводять 210г 2,4-дихлор-5-фтор-3-N-гідроксиімінетил-бензойної кислоти в міру утворення хлороводню і двоокису сірки. Після додавання суміш до закінчення газоутворення нагрівають при зворотній перегонці. На закінчення проводять перегонку і в області температур кипіння 142-145°C/10мбар одержують 149г 2,4-дихлор-3-ціано-5-фтор-бензоїлхлориду (вміст, відповідно за ГХ, 98,1%). Температура плавлення: 73-75°C.

Приклад П7

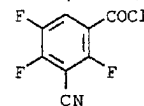
3-ціано-2,4,5-трифтор-бензоїлфторид



50г фториду калію суспендують у 120мл тетраметилсульфону і при 15мбар для сушіння переганяють (біля 20мл). На завершення додають 50,4г 2,4-дихлор-3-ціано-5-фтор-бензоїлхлориду і у відсутності вологості перемішують 12 годин при внутрішній температурі 180°C. При вакуумній перегонці одержують 32,9г 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензоїлфториду в області температури кипіння 98-100°C/12мбар.

Приклад П8

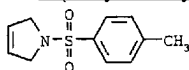
3-ціано-2,4,5-трифтор-бензоїлхлорид



76,6г 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензоїлфториду завантажують з 1г безводного хлориду алюмінію при 60-65°C, а потім у ході газовиділення додають краплями 25г тетрахлориду кремнію. Після закінчення газовиділення при 65°C проводять перегонку у вакуумі. В області температури кипіння 120-122°C/14мбар одержують 73,2г 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензоїлхлориду.

Приклад П9

1-(толуол-4-сульфоніл)-піролін



У казан НС4 об'ємом 20л завантажують 2,016кг (17,6моль) метансульфонілхлориду в 12л дихлорметану і при внутрішній температурі -10°C при сильному охолодженні (-34°C) додають по краплях розчин 705г (8,0моль) 2-бутен-1,4-діолу в 1,944кг (2,68л, 19,2моль) триетиламіну протягом 30 хвилин. Одержують жовту суспензію, яку перемішують ще одну годину при -10°C, і потім додають 4л води, причому температура зростає до 0°C. Суспензію нагрівають до кімнатної температури, 10 хвилин перемішують при кімнатній температурі і потім всмоктують у 30-літрову розділювальну грушу. Фази розділяють (гарний поділ) і водну фазу перемішують із 2л дихлорметану. Об'єднані дихлорметанові фази поміщають у попередньо охолоджений 20л казан НС4 і витримують при температурі 0°C.

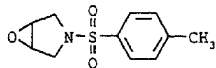
В інший 20л казан НС4 з дистильційним містком завантажують 1,37кг (8,0моль) амід толуолсульфонові кислоти в 6л толуолу. Додають 3,2кг 45%-ного натрового лугу, 0,8л води і 130,5г гідросульфату тетрабутиламонію, нагрівають максимально до 40°C внутрішньої температури і створюють вакуум. Після цього отриманий раніше дихлорметановий розчин (15,2л) вводять краплями протягом 1,5 годин, при цьому

дихлорметан відганяють при 450мбар (температура бані: 60°C). При перегонці відбувається піноутворення. Наприкінці одержують розчин при внутрішній температурі 33-40°C. Після закінчення введення продовжують відганяти дихлорметан до тих пір, доки майже не припиниться утворення дистилату (тривалість: біля 85 хвилин, внутрішня температура 40°C і температура бані наприкінці 60°C). Вміст казана в теплому стані переводять у розділювальну грушу і казан промивають 5л води і 2л толуолу при 50°C. Перед поділом фаз тверді частки відсмоктують у проміжній фазі і промивають 0,5л толуолу. Органічну фазу перемішують із 2,4л води, відокремлюють і випарюють до сухого стану на ротаційному випарнику. Твердий залишок (1758г) суспендують у 1,6л метанолу, переводять у 10-літрову планшліфколбу і колбу промивають 2,4л діізопропілового ефіру. Нагрівають при зворотній перегонці (59°C) і перемішують ще 30 хвилин при зворотній перегонці. Суспензію охолоджують до 0°C, перемішують 1 годину при 0°C, відсмоктують і промивають 0,8л холодної суміші метанол/діізопропіловий ефір (1:1,5). Кристалізатор сушать в атмосфері азоту при 50°C/400мбар.

Вихід: 1456г (81,5% від теор.).

Приклад П10

3-(толуол-4-сульфоніл)-6-окса-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан



334,5г 1-(толіл-4-сульфоніл)-піроліну розчиняють у 1,5л дихлорметану при кімнатній температурі і протягом 15 хвилин додають суспензію 408г (біля 1,65-1,77моль) 70-75%-ний м-хлорпербензойної кислоти у 900мл дихлорметану (охолоджується при одержанні). Нагрівають 16 годин при зворотній перегонці (тест на перекис за допомогою КJ/крохмаль паперу показує ще вміст перекису), суспензію охолоджують до 5°C, відсмоктують випавшу м-хлорбензойну кислоту і промивають 300мл дихлорметану (тест на перекис з осадом: негативний, осад викидають). Фільтрат для руйнування надлишкового перекису промивають двічі щораз 300мл 10%-ного розчину сульфату натрію (тест на перекис тепер негативний), екстрагують 300мл насиченого розчину бікарбонату натрію, промивають водою, сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинник до чверті об'єму. Ще один тест на перекис: негативний. Відганяють розчинник із суміші і твердий залишок при охолодженні льодом перемішують із 400мл ізопропанолу, осад відсмоктують і сушать у вакуумі при 70°C.

Вихід: 295г (82,3%).

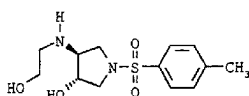
Температура плавлення: 136-139°C.

ТШХ(дихлорметан/метанол 98:2): 1НК(йодна камера).

(ТШХ-тонкошарова хроматографія).

Приклад П 11

Транс-3-гідрокси-4-(2-п'єрокси-етиламіно)-1-(толуол-4-сульфоніл)-піролідін



643,7г (2,65моль) 3-(толіл-4-сульфоніл)-6-окса-3-аза-біцикло-[3,1,0]гексан з 318,5г етаноламіну в 4л ізопропанолу кип'ятять 16 годин із зворотним холодильником. Після ТШХ контролю додають ще 35,1мл (всього 5,86моль) етаноламіну і знову кип'ятять до наступного ранку. Вихідну суміш у гарячому виді відсмоктують і фільтрат зменшують в об'ємі до 3,5л на ротаційному випарнику. Після введення затравки і перемішування при кімнатній температурі додають 3,5л діізопропілового ефіру і перемішують 6 годин при 0°C. Кристалізатор, що випав, відсмоктують, промивають 250мл суміші ізопропанол/діізопропіловий ефір (1:1) і два рази промивають 300мл діізопропілового ефіру і протягом ночі сушать у високому вакуумі.

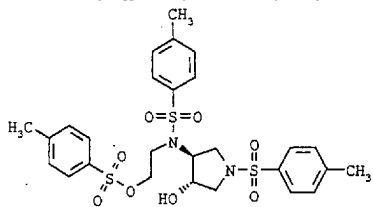
Вихід: 663,7г (83% від теор.).

Вміст: 96,1 % (у % площі, за рідинною хроматограмою НР).

Приклад П 12

Транс-толуол-4-сульфонова

кислота-{2-[4-гідрокси-1-(толуол-4-сульфоніл)-піролідін-3-іл]-(толуол-4-сульфоніл)-аміно}-етиловий ефір}



552г (1,837моль) транс-3-гідрокси-4-(2-гідрокси-етиламіно)-1-(толуол-4-сульфоніл)-піролідін розчиняють під аргонном з 1,65л піридину і 0,8л тетрагідрофурану і при -10°C додають порціонне всього 700г (3,675моль) п-толуолсульфонілхлориду. Реакційну суміш потім перемішують 16 годин при цій температурі. Переробку здійснюють при додаванні 4,3л 18,5%-ного водного розчину соляної кислоти, дворазовою екстракцією дихлорметаном (3л, 2л), промиванням об'єднаних органічних фаз насиченим розчином гідрокарбонату натрію (3л, 2л), сушінням над сульфатом натрію, відсмоктуванням і відгоном розчинника у вакуумі. Залишок сушать протягом ночі при відкачці масляним насосом і в сирому виді використовують у наступній реакції. Отримано 1093г у виді твердої піни (вміст [у % площі на рідинній хроматограмі НР]:80% трис-тозил-продукта і 13% тетра-тозил-продукта, вихід дивись в наступній стадії).

Приклад П 13

Рац.транс-5,8-біс-тозил-2-окса-5,6-діазабіцикло[4,3,0]нонан

1092г

сирого

транс-толуол-4-сульфонова

кислота-{2-[[4-гідрокси-1-(толуол-4-сульфоніл)-піролідин-3-іл]-(толуол-4-сульфоніл)-аміно]-етилового ефіру}

розчиняють у 9,4л тетрагідрофурану і при 0 -3°C перетворюють з 1,4л 1,43 молярного розчину гідроксиду натрію в метанолі. Через півгодини при цій температурі до реакційної суміші додають 2,1л води і 430мл розведеної оцтової кислоти (2:1) і додають в якості затравки раніше виділені кристали транс-толуол-4-сульфонова

кислота-{2-[[4-гідрокси-1-(толуол-4-сульфоніл)-піролідин-3-іл]-(толуол-4-сульфоніл)-аміно]-етилового ефіру}.

Суспензію перемішують протягом ночі при 0 до -4°C. На наступний ранок кристали відсмоктують, двічі промивають щораз у 400мл холодної суміші тетрагідрофуран/вода (4:1) і при 3мбар і при 50°C сушать протягом ночі.

Вихід: 503г білих кристалів (62/7 % від теор. за дві стадії),

вміст: 99,7% (у % площі на рідинній хроматограмі НР).

Приклад П 14

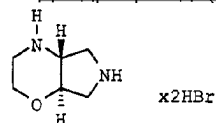
Поділ рацематів рац. транс-5,8-біс-тозил-2-окса-5,6-діазабіцикло[4,3,0]нонану за допомогою препаративної хроматографії

Хроматографія рацематів відбувається при кімнатній температурі на колонці (внутрішній діаметр 75мм), яка набита 870г хіральної стаціонарної фази (зв'язаний із силікагелем полі(N-метакрилоїл-L-леуцин-d-ментиламід) на основі меркаптомодифікованого силікагеля полігозил 100, 10 μ м, дивись ЕР-А-0379917), (висота набивання: 38см). Детектування здійснюється за допомогою УФ-детектора при 254нм. В якості проби беруть розчин з концентрацією 100г рац. транс-5,8-біс-тозил-2-окса-5,6-діазабіцикло[4,3,0]нонану в 3000мл тетрагідрофурану. Розділювальний цикл здійснюють при наступних умовах: за допомогою насоса протягом 2 хвилин подають у колонку зі швидкістю потоку 50мл/хв частину розчину проби і одночасно зі швидкістю потоку 50мл/хв чистий н-гептан. Після цього елюють протягом 18 хвилин сумішшю н-гептан/тетрагідрофуран (3/2об./об.) при потоці 100мл/хв. Потім елюють протягом 3 хвилин потоком 100мл/хв чистим тетрагідрофураном. Після цього елюють н-гептан/тетрагідрофураном (3/2об./об.). Цей цикл багаторазово повторюють.

Енантіомер, елюований першим, (1R,6R)-5,8-біс-тозил-2-окса-5,6-діазабіцикло[4,3,0]нонан, що виділяють при відгоні розчинника. Елюат енантіомера з великим утриманням сильно упарюють у вакуумі, кристалізат, що випав у осад, відсмоктують і сушать. При поділі рацематів за таким способом одержують з 179г рацемата 86,1г (96,2% від теор.) енантіомера. (1S,6S)-5,8-біс-тозил-2-окса-5,6-діазабіцикло[4,3,0]нонану з чистотою >99%.

Приклад П 15

Дигідробромід (1R,6R)-2-окса-5,6-діазабіцикло[4,3,0]нонану



38,3г (87ммоль) (1R,6R) -5,8-біс-тозил-2-окса-5,6-діазабіцикло-[4,3,0]нонану в 500мл 33%-ної НВг/крижаної оцтової кислоти перетворюють з 70г анізолу і 4 години нагрівають при 60°C (баня). Після вистоявання протягом ночі суспензію охолоджують, осад відсмоктують, промивають 100мл абсолютного етанолу і при 70°C сушать у високому вакуумі.

Вихід: 23,5г (93%) білого твердого продукту.

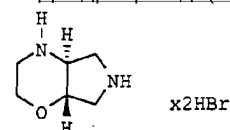
Температура плавлення: 309-310°C (розл.).

ТШХ(дихлорметан/метанол/17% водн.аміак 30:8:1):1НК.

[α]_D:+0,6°(с=0,53, Н₂О)(коливається).

Приклад П 16

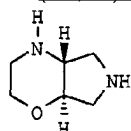
Дигідробромід (1S,6S)-2-окса-5,6-діазабіцикло[4,3,0]нонану



Аналогічно прикладу П 15 одержують з дигідроброміду (1S,6S)-5,8-біс-тозил-2-окса-5,6-діазабіцикло[4,3,0]нонану.

Приклад П 17

(1R,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонан



1 метод: 5,8г (20ммоль) дигідроброміду (1R,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану суспендують у 100мл ізопропанолу додають 2,4г (42,9ммоль) порошкоподібного гідроксиду калію і приблизно на 1 годину залишають в ультразвуковій бані. Суспензію охолоджують у крижаній бані, фільтрують, нерозчинну сіль промивають ізопропанолом і фільтрат після відгону розчинника переганяють у трубчастій печі при температурі печі 150-230°C і 0,7мбар. Одержують 2,25г (87,9% від теор.) в'язкого масла, що кристалізується. [α]_D:-21,3°

($\epsilon=0,92$, CHCl_3). Відповідно, це перетворення можна проводити в етанолі.

2 метод: гомогенізовану суміш з дигідроброміду (1R,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану і 620мг (11ммоль) порошкоподібного гідроксиду калію в сухому виді поміщають в апаратуру з трубчастою пічкою і переганяють при зростаючій до 250°C температурі печі і 0,2мбар. Одержують 490мг (76,6% від теор.) (1R,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану у виді в'язкого масла, що повільно кристалізується.

3 метод: 100г вологого попередньо обробленого катіонного іонообмінника (Dowex 50WX, H^+ -форма, 100-200меш, ємність 5,1мекв/г сухої або 1,7мекв/мл) набивають у колонку, активують 200мл 1н HCl і промивають до нейтральної 3л води. Розчин 2,9г (10ммоль) дигідроброміду (1R,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану в 15мл води подають на іонообмінник і потім промивають 2л води і елюють 1л приблизно 1н розчину аміаку. Розчинник елюату відганяють у вакуумі.

Вихід: 1,3г в'язкого масла (кільк.).

ТШХ (дихлорметан/метанол/17% водн.аміак 30:8:1):1НК.

ГХ: 99,6% (площа).

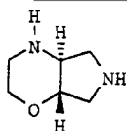
Приклад П 18

(1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонан

Аналогічно прикладу П 17 з дигідроброміду (1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло-[4,3,0]нонану одержують вільну основу (1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонан.

Приклад П 19

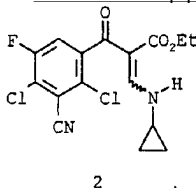
Етиловий ефір 2-(2,4-дихлор-3-ціано-5-фтор-бензоїл)-3-диметил-аміно-акрилової кислоти



До розчину 626г (4,372моль) етилового ефіру 3-диметиламіно-акрилової кислоти і 591г (4,572моль) етил-діізопропіламіну (основа Хюніга) у 1060мл дихлорметану добавляють по краплях спочатку при кімнатній температурі розчин 1075г 2,4-дихлор-3-ціано-5-фтор-бензоїлхлориду (біля 94%-ного, відповідно, 1010,5г=4,00моль) у 850мл дихлорметану. При цьому зростає температура до 50-55°C (капають протягом 90 хвилин). Після цього перемішують 2 години при температурі 50°C і реакційну суміш без подальшої переробки використовують у наступній стадії.

Приклад П 20

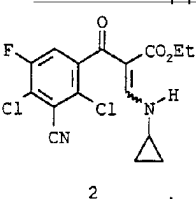
Етиловий ефір 2-(2,4-дихлор-3-ціано-5-фтор-бензоїл)-3-цикло-пропіламіно-акрилової кислоти



До реакційної суміші вищенаведеної стадії добавляють по краплях при охолодженні при 15°C 306г (5,1моль) крижаної оцтової кислоти. Потім при подальшому охолодженні до 10-15°C добавляють по краплях 267,3г (4,68моль) циклопропіламіну. Відразу після цього в реакційну суміш, що охолоджується льодом, добавляють 1300 мл води і 15 хвилин добре перемішують. Дихлорметанову фазу відокремлюють і використовують у наступній стадії.

Приклад П 21

Етиловий ефір 7-хлор-8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти



До нагрітої до 60-70°C суспензії 353г (2,554моль) карбонату калію в 850мл N-метилпіролідону добавляють по краплях дихлорметанову фазу з попередньої стадії (біля 90 хвилин). Під час додавання одночасно відганяють дихлорметан із реакційної суміші. На закінчення реакційну суміш добре перемішують ще 5,5 годин при 60-70°C. Охолоджують до 50°C і відганяють при вакуумі 250мбар залишковий дихлорметан. Потім при кімнатній температурі при охолодженні льодом добавляють по краплях 107мл 30%-ної соляної кислоти, завдяки чому встановлюють рН-величину 5-6. Після цього при охолодженні льодом добавляють 2200мл води. Реакційну суміш добре перемішують 15 хвилин, тверду речовину відсмоктують і промивають на нутч-фільтрі два рази 1000мл води і три рази 1000мл етанолу, а на закінчення сушать у вакуумній сушильній шафі при 60°C.

Вихід: 1200г (89,6% від теор.).

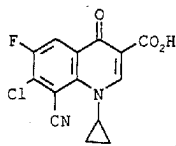
Цей продукт, при необхідності, можна ще почистити, при цьому тверду речовину в 2000мл етанолу 30 хвилин перемішують із зворотним холодильником. Відсмоктують у гарячому стані, промивають 500мл етанолу і сушать при 60°C в вакуумі.

Температура плавлення: 180-182°C.

1H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ=1,2-1,27(m; 2H), 1,41 (t; 3H), 1,5-1,56(m; 1H), 4,1-4,8(m; 1H), 4,40(q; 1H), 8,44(d, J=8,2Hz; 1H), 8,64 (s; 1H) мільйонних долей.

Приклад П 22

7-хлор-8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота



33,8г

(0,1моль)

етилового

ефіру

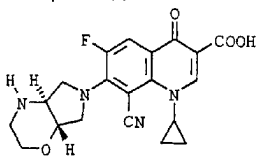
7-хлор-8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти в суміші з 100мл оцтової кислоти, 20мл води і 10мл концентрованої сірчаної кислоти нагрівають 3 години при зворотній перегонці. Після охолодження вливають на 100 л крижаної води, осад, що випав у осад, відсмоктують, промивають водою і при 60°C сушать у вакуумі.

Вихід: 29,6г (96% від теор.).

Температура плавлення: 276-277°C (розл.).

Одержання діючих речовин

Приклад 1



A)

8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

1,00г (3,26ммоль) 7-хлор-8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти перемішують з 501мг (3,91ммоль) (1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану і 0,9мл триетиламіну в 30мл ацетонітрилу протягом 25 годин в атмосфері аргону при 40-45°C. Всі леткі компоненти видаляють у вакуумі і залишок перекристалізують з етанолу.

Вихід: 1,22г (94%).

Температура плавлення: 294°C (розл.).

Б) Гідрохлорид

8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

200мг (0,63ммоль) етилового ефіру 8-ціано-1-циклопропіл-6,7-дифтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти перемішують з 97мг (0,75ммоль) ((1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану і 0,17мл триетиламіну в 3мл ацетонітрилу протягом 2 годин в атмосфері аргону при 40-45°C. Всі леткі компоненти видаляють у вакуумі до залишку додають воду, нерозчинні частки відфільтровують і фільтрат екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинник у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 6мл тетрагідрофурану і 2мл води і додають 30мг (0,72ммоль) моногідрату гідрооксиду літію. Після 16 годин перемішування при кімнатній температурі підкислюють розведеною соляною кислотою і осад, що утворюється, відсмоктують і сушать.

Вихід: 153мг (57%).

Температура плавлення: >300°C.

В) Гідрохлорид

8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

1г (2,5ммоль)

8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти суспендують з 20мл води, до суспензії додають 10мл 1н соляної кислоти і перемішують 3 години при кімнатній температурі. Отриманий осад відсмоктують, промивають етанолом і сушать при 80°C в високому вакуумі.

Вихід: 987мг (90,6% від теор.).

Температура плавлення: 314-316°C (розл.).

Г) Гідрохлорид

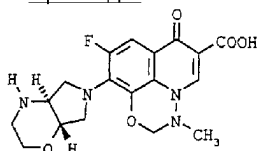
8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

86,4г (217ммоль)

8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти розчиняють при кімнатній температурі в 963мл води і 239мл 1н водного натрового лугу. Після фільтрування і наступного промивання 200мл води додають 477мл 1н водної соляної кислоти і кристалізатор, що випав, при 95°C до 100°C переводять у розчин. Розчин залишають на ніч для охолодження, кристалізатор, що випав, відсмоктують і три рази промивають щораз 500мл води, після цього сушать у вакуумі.

Вихід: 90г (94,7% від теор.).
Вміст: >99 % (площа в % PX HP), 99,6% іі.
[α]_D²³: -112° (с=0,29, 1н NaOH).

Приклад 2



9-фтор-3-метил-10-((1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4.3.0]нон-8-іл)-7-оксо-2,3-дигідро-7Н-піrido[1,2,3-d,e]бензоксадіазин-6-карбонова кислота

100мг (0,354ммоль)

9,10-дифтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигідро-7Н-піrido

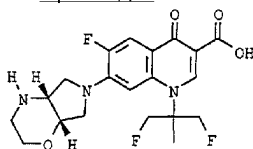
[1,2,3-d,e]-[1,3,4]бензоксадіазин-6-карбонової кислоти нагрівають з 91мг (0,71ммоль)

(1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло-[4,3,0]нонану в 3мл ДМСО протягом однієї години в атмосфері аргону при 120°С. Розчинник із суміші відганяють у вакуумі, а залишок перекристалізують з етанолу і сушать.

Вихід: 106мг (77% від теор.).

Температура плавлення: 205°С (розл.).

Приклад 3



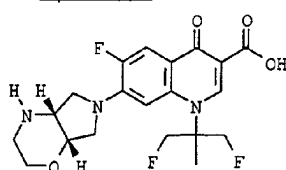
1-(1-Фторметил-1-метил-2-фторетил)-6-фтор-7-[(1S,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл]-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

Розчин 1-(1-фторметил-1-метил-2-фторетил)-6,7-дифтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти (400мг, 1,26ммоль), (1S,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану (176мг, 1,39ммоль) і 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октану (141мг, 1,26ммоль) в абсолютному ацетонітрилі (20мл) нагрівають протягом ночі із зворотним холодильником. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури кристали, що випали, відфільтровують і промивають ацетонітрилом.

Вихід: 392мг (73% від теор.).

Температура плавлення: 245°С.

Приклад 4



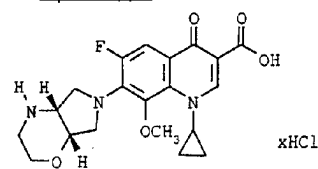
1-(1-Фторметил-1-метил-2-фторетил)-6-фтор-7-[(1R,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл]-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

Титульну сполуку одержують аналогічно пропису для прикладу 3 при реакції перетворення (1R,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану.

Вихід: 58% від теор.

Температура плавлення: >250°С.

Приклад 5



Гідрохлорид

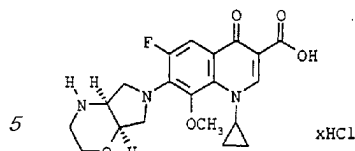
1-(циклопропіл)-6-фтор-8-метокси-7-Г(1S,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл]-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

Титульну сполуку одержують аналогічно пропису для прикладу 3 при реакції перетворення (1S,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану. Сирий продукт очищають на хроматографічній колонці (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH/10:5:0,5), причому продукт випадає у виді ацетатної солі. Після додавання метанолу і 1н HCl і відгону розчинника у вакуумі одержують кристалічний гідрохлорид.

Вихід: 67% від теор.

Температура плавлення: >250°С.

Приклад 6



Гідрохлорид

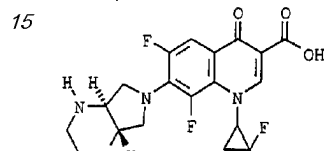
1-циклопропіл-6-фтор-8-метокси-7-[(1R,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл]-1,4дигідро-4-оксо-3-хінолінк арбонової кислоти

10 Титульну сплуку одержують аналогічно пропису для приклада 5 при реакції перетворення (1S,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]-нонану.

Вихід: 37% від теор.

Температура плавлення: >250°C

Приклад 7



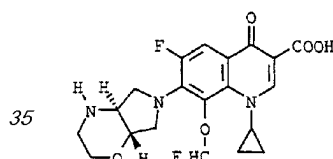
20 1-(цис-2-фторциклопропіл)-6,8-дифтор-1,4-дигідро-7-[(1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл]-4-оксо -3-хінолінкарбонова кислота

25 Суміш 3,6г (12ммоль) 1-(цис-2-фторциклопропіл)-6,7,8-трифтор-1,4-дипдро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти в 50мл ацетонітрилу і 25мл диметилформаміду з 3,36г (30ммоль) 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октану і 3,7г (12,8ммоль) дигідроброміду (1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану нагрівають 1 годину зі зворотним холодильником. Із суміші відганяють розчинник, до залишку добавляють трохи води і 30 хвилин обробляють у ультразвуковій бані. Нерозчинний осад відсмоктують, промивають водою і сушать при 80°C при високому вакуумі.

Вихід: 4,2г (86% від теор.).

30 Температура плавлення: 274-276°C (розл.).

Приклад 8



1-циклопропіл-8-дифторметокси-6-фтор-1,4-дигідро-7-[(1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл]-4-оксо -3-хінолінкарбонова кислота

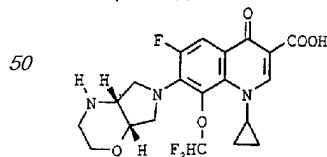
40 Суміш із 166мг (0,5ммоль) 1-циклопропіл-8-дифторметокси-6,7-дифтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти в 1,5мл ацетонітрилу і 0,75мл диметилформаміду з 73мг (0,65ммоль) 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октану і 100мг (0,78ммоль) 1S,6S-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану нагрівають 1 годину зі зворотним холодильником. Після цього із суміші відганяють розчинник, до залишку добавляють трохи води і 20 хвилин обробляють в ультразвуковій бані. Нерозчинний осад відсмоктують, промивають водою і сушать при 80°C в глибокому вакуумі.

Вихід: 164мг (75% від теор.).

45 Температура плавлення: 209-211°C (розл.).

$[\alpha]_D^{25}:-250^\circ$ (с=0,25, ДМФ).

Приклад 9

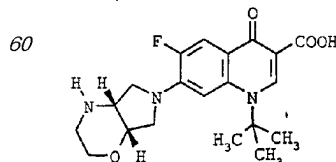


55 1-циклопропіл-8-дифторметокси-6-фтор-1,4-дигідро-7-[(1S,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл]-4-оксо -3-хінолінкарбонова кислота. яку одержують аналогічно прикладу 8.

Температура плавлення: 181-182°C (розл.).

$[\alpha]_D^{25}:-23^\circ$ (с=0,25, ДМФ).

Приклад 10



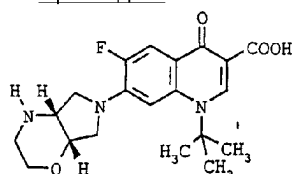
65 1-трет-бутил-6-фтор-1,4-дипдро-7-[(1S,6R)-2-окса-5,8-діаза-біиикло[4,3,0]нон-8-іл]-4-оксо-3-хінолінкарбонова

кислота, яку одержують аналогічно прикладу 8.

Температура плавлення: 224-226°C (розл.).

$[\alpha]_D^{25}$: +70° (с=0,25, ДМФ).

Приклад 11

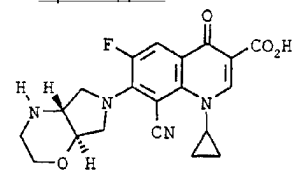


6-фтор-1-(фтор-трет-бутил)-1,4-дигідро-7-[(1S,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл]-4-оксо-3-хінолін карбонова кислота, яку одержують аналогічно прикладу 8.

Температура плавлення: 243-244°C (розл.).

$[\alpha]_D^{25}$: +71° (с=0,25 ДМФ).

Приклад 12



А)

8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-[(1R,6R)-2-окса-5,8-діаза-біцикло[4,3,0]нон-8-іл]-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінк арбонова кислота

1 метод: 310мг (1ммоль) 7-хлор-8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти з 300мг (1,05ммоль) дигідроброміду (1R,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-ілу і 610мг (6ммоль) триетиламіну в суміші з 4мл ацетонітрилу і 2мл ДМФ нагрівають 1 годину зі зворотним холодильником. Після ТШХ і РХ НР не вдається виявити сліди

7-хлор-8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолін-карбонової кислоти. Суміш залишають на ніч у холодильнику для кристалізації, осад відсмоктують, промивають водою і сушать при 80°C і при високому вакуумі.

Вихід: 335мг (84% від теор.).

Температура плавлення: 295-296°C (розл.).

2 метод: 920мг (3ммоль) 7-хлор-8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти з 480мг (3,75ммоль) (1R,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-ілу і 0,9мл триетиламіну в 25мл ацетонітрилу в атмосфері азоту перемішують 4 години при 45°C, додають ще 0,5мл триетиламіну і після цього перемішують ще 16 годин при 60°C. Суспензію охолоджують на крижаній бані, осад відсмоктують, промивають етанолом і при 70°C сушать у вакуумі.

Вихід: 1,05г (88%).

Температура плавлення: 294°C (розл.).

$[\alpha]_D$: +103,6° (с=0,33, 1Н NaOH).

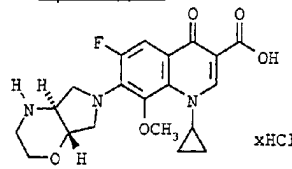
РХ НР: 99,9% (площі).

Б) Гідрохлорид

8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-[(1R,6R)-2-окса-5,8-діаза-біцикло[4,3,0]нон-8-іл]-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінк арбонової кислоти

Його, одержують аналогічно прикладу 1В при реакції взаємодії 8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-[(1R,6R)-2-окса-5,8-діазабіцикло-[4,3,0]нон-8-іл]-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінк арбонової кислоти із соляною кислотою.

Приклад 13



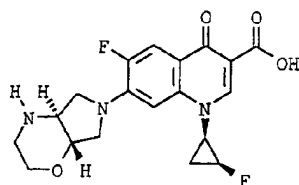
Гідрохлорид

1-циклопропіл-6-фтор-8-метокси-7-[(1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл]-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

Титульну сполуку одержують аналогічно пропису приклада 5 при реакції перетворення з (1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонаном. Сирий продукт чистять хроматографічне на колонці (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH, 10:5:0,5), причому продукт випадає у виді ацетатної солі. Після додавання метанолу і 1Н соляної кислоти, відкачки розчинника у вакуумі одержують кристалічний гідрохлорид.

Температура плавлення: >250°C.

Приклад 14



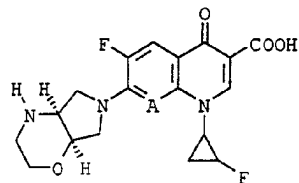
6-фтор-1-((1S,2S)-2-фторциклопропіл)-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонан-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолін-карбонова кислота

Титульну сполуку одержують аналогічно пропису приклада 8 при реакції перетворення 6,7-дифтор-1-((1R,2S)-2-фторциклопропіл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової (1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонаном.

Температура плавлення: >250°C.

Приклади 15-21

Аналогічно прикладу 8 при застосуванні (1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нонану одержують наступні сполуки, що частково при розчиненні в напівконцентрованій соляній кислоті, розпарюванні і обробці етанолом були виділені у виді гідрохлоридів:



Приклад 15

6-фтор-1-(цис-2-фторциклопропіл)-1,4-дигідро-7-((1R,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (A=CH).

Температура плавлення: 236-238°C (розл.).

Приклад 16

Гідрохлорид

6,8-дифтор-1-(цис-2-фторциклопропіл)-1,4-дигідро-7-((1R,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти (A=CF; x HCl).

Температура плавлення: 275-280°C (розл.).

Приклад 17

Гідрохлорид

8-хлор-6-фтор-1-(цис-2-фторциклопропіл)-1,4-дигідро-7-((1R,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти (A=CCl; x HCl).

Температура плавлення: 210-215°C (розл.).

Приклад 18

Гідрохлорид

6-фтор-1-(цис-2-фторциклопропіл)-1,4-дигідро-7-((1R,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти (A=N; x HCl).

Температура плавлення: 281-284°C (розл.).

Приклад 19

6-фтор-1-(транс-2-фторциклопропіл)-1,4-дигідро-7-((1R,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (A=CH).

Температура плавлення: 270-274°C (розл.).

Приклад 20

8-хлор-6-фтор-1-(транс-2-фторциклопропіл)-1,4-дигідро-7-((1R,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (A=CCl).

Температура плавлення: 160-164°C (розл.).

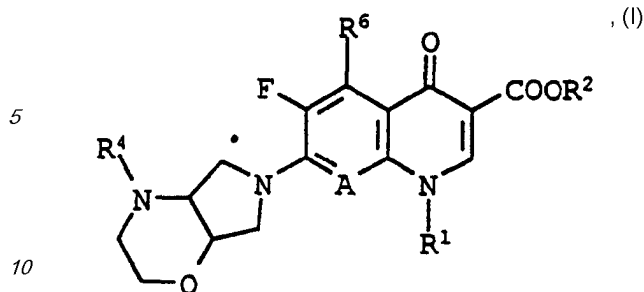
Приклад 21

6-фтор-1-(транс-2-фторциклопропіл)-1,4-дигідро-7-((1R,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонова кислота (A=N).

Температура плавлення: 310-314°C (розл.).

Формула винаходу

1. Композиція для лікування гелікобактерних інфекцій і зв'язаних із ними гастродуоденальних захворювань, яка містить діючу речовину на основі похідних хінолінкарбонової кислоти і, як мінімум, одну фармацевтично прийнятну речовину-носіє, яка відрізняється тим, що як похідні хінолінкарбонової кислоти вона містить, принаймні, одну сполуку загальної формули (I)



в якій R^1 означає алкіл із числом атомів вуглецю від 1 до 4, при необхідності заміщений одноразово або дворазово галогеном, феніл, при необхідності заміщений одним або двома атомами фтору, або циклопропіл, при необхідності заміщений одним або двома атомами фтору,

R^2 означає водень, алкіл із числом атомів вуглецю від 1 до 4, при необхідності заміщений гідрокси-, метокси-, аміно-, метиламіно- або диметиламіногрупою, або означає (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)-метил,

A означає N або C- R^3 , причому

R^3 означає водень, галоген, метил, метокси-, диформметокси- або ціаногрупу або разом із

R^1 утворює місток структури $-O-CH_2-CH-CH_3$ або $-O-CH_2-N-CH_3$, причому атом, позначений значком *, зв'язаний з атомом вуглецю A,

R^4 означає водень, бензил, (C_1-C_3) -алкіл, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)-метил,

радикали зі структурою $-CH=CH-COOR^5$, $-CH_2CH_2COOR^5$, $-CH_3CH_2CN$, $-CH_2CH_2COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, в яких

R^5 означає метил або етил,

R^6 означає водень, аміно-, гідроксигрупу, метил або галоген, у формі рацематів, суміші діастереомерів або у вигляді чистого енантіомеру або діастереомеру або їх фармацевтично застосовного гідрату і/або солі в ефективній кількості.

2. Композиція, відповідно до п. 1, яка відрізняється тим, що як діючу речовину вона містить сполуку формули (I), в якій

R^1 означає трет-бутил, при необхідності заміщений одноразово або дворазово фтором, або циклопропіл, при необхідності заміщений одним атомом фтору,

R^2 означає водень, алкіл із числом атомів вуглецю від 1 до 4 або означає (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)-метил,

A означає C- R^3 , причому

R^3 означає водень, фтор, метокси-, диформметокси- або ціаногрупу або разом із R^1 утворює місток структури $-O-CH_2-CH-CH_3$ або $-O-CH_2-N-CH_3$, причому атом, позначений значком *, зв'язаний з атомом вуглецю A,

R^4 означає водень, (C_1-C_3) -алкіл, радикали зі структурою

$-CH_2CH_2COOR^5$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2COCH_3$, в яких

R^5 означає метил або етил,

R^6 означає водень, аміногрупу або метил,

або його фармацевтично застосовний гідрат і/або сіль.

3. Композиція, відповідно до п. 1, яка відрізняється тим, що як діючу речовину вона містить сполуку формули (I), в якій

R^1 означає трет-бутил, при необхідності заміщений одноразово або дворазово фтором, або циклопропіл,

R^2 означає водень, метил або етил,

A означає C- R^3 , причому

R^3 означає водень, метокси-, диформметокси- або ціаногрупу або разом із R^1 утворює місток структури $-O-CH_2-CH-CH_3$ або $-O-CH_2-N-CH_3$, причому атом, позначений значком *, зв'язаний з атомом вуглецю A,

R^4 означає водень або метил,

або його фармацевтично застосовний гідрат і/або сіль.

4. Композиція, відповідно до будь-якого пп. 1 - 3, яка відрізняється тим, що як діючу речовину вона містить діастереомерночисту і енантіомерночисту сполуку формули (I).

5. Композиція, відповідно до п. 1, яка відрізняється тим, що як діючу речовину вона містить 8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінка рбонуву кислоту або її фармацевтично застосовний гідрат і/або сіль.

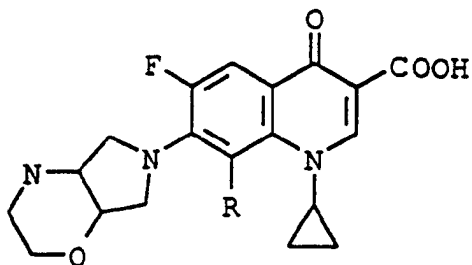
6. Композиція, відповідно до п. 1, яка відрізняється тим, що як діючу речовину вона містить діастереомерночисту і енантіомерночисту сполуку формули (I) із групи, що складається з 8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-(2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонОВОї кислоти, 1-циклопропіл-8-диформметокси-6-фтор-1,4-дигідро-7-(2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-4-оксо-3-хінолінка рбонОВОї кислоти і їх фармацевтично застосовних гідратів і/або солей.

7. Композиція, відповідно до п. 6, яка відрізняється тим, що як діючу речовину вона містить

8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]-нон-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонову кислоту або її фармацевтично застосовний гідрат і/або сіль.

8. Похідні хінолінкарбонової кислоти загальної формули (II)

, (II)



в якій R означає ціано- або дифторметоксигрупу, їх діастереомери, енантіомери і фармацевтично застосовні гідрати і солі.

9. Похідне хінолінкарбонової кислоти формули (II), відповідно до п. 8, яке відрізняється тим, що воно є 8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-7-((1S, 6S)-2-окса-5,8-діазабіцикло[4,3,0]-нон-8-іл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбоною кислотою і її фармацевтично застосовними гідратами і/або солями.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 6, 15.06.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.