



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 173 318** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **C 07 D 471/04, 215/56, 487/08,**  
**A 61 K 31/4375, A 61 P 31/04**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

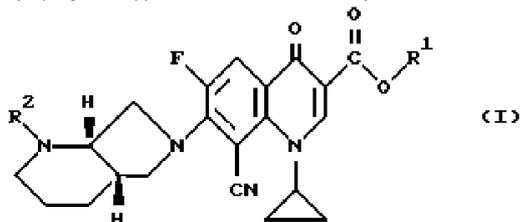
(21), (22) Заявка: 98117814/04, 12.02.1997  
(24) Дата начала действия патента: 12.02.1997  
(30) Приоритет: 23.02.1996 DE 19606762.6  
22.08.1996 DE 19633805.0  
(43) Дата публикации заявки: 20.06.2000  
(46) Дата публикации: 10.09.2001  
(56) Ссылки: SU 1582986 A3, 30.07.1990. EP  
0181521 A, 21.05.1986. EP 0276700 A1,  
03.08.1988. EP 0237955 A2, 23.09.1987. EP  
0523512 A1, 20.01.1993. EP 0391132 A1,  
10.10.1990.  
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 23.09.1998  
(86) Заявка РСТ:  
EP 97/00637 (12.02.1997)  
(87) Публикация РСТ:  
WO 97/31001 (28.08.1997)  
(98) Адрес для переписки:  
103064, Москва, ул. Казакова 16,  
НИИР-Канцелярия "Патентные поверенные  
Квашнин, Сапельников и Партнеры", Квашнину  
В.П.

(71) Заявитель:  
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЛШАФТ (DE)  
(72) Изобретатель: Штефан БАРТЕЛЬ (DE),  
Томас ЕЧ (DE), Томас ХИММЛЕР  
(DE), Ханс-Георг РАСТ (DE), Вернер  
ХАЛЛЕНБАХ (DE), Эрнст ХАЙНЕН (DE), Франц  
ПИРРО (DE), Мартин ШЕЕР (DE), Михаэль  
ШТЕГЕМАНН (US), Ханс-Петер ШТУПП  
(DE), Хайнц-Георг ВЕТЦШТАЙН (DE)  
(73) Патентообладатель:  
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЛШАФТ (DE)  
(74) Патентный поверенный:  
Квашнин Валерий Павлович

(54)  
8-ЦИАН-1-ЦИКЛОПРОПИЛ-7-(2,8-ДИАЗАБИЦИКЛО(4.3.0)-НОНАН-8-ИЛ)-6-ФТОР-1,4-ДИГИДРО-4-ОКСО-3-ХИ  
НОЛИНКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ, ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ,  
ОБЛАДАЮЩАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57)  
Изобретение относится к новым  
соединениям общей формулы (I), где R<sup>1</sup> -  
водород, алкил с 1 - 4 атомами углерода,  
R<sup>2</sup> водород,  
(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил,  
остатки формул -CH=CH-COOR<sup>3</sup>,  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN,  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, где  
R<sup>3</sup> означает метил или этил, или остаток  
общей формулы R<sup>4</sup>- NH-CHR<sup>5</sup>-CO-, где  
R<sup>4</sup> означает водород, алкил с 1 - 3 атомами  
углерода R<sup>5</sup> означает водород, алкил с 1 - 4

атомами углерода, или бензил, Изобретение  
касается также фармацевтической  
композиции, обладающей антибактериальной  
активностью, содержащей соединения  
формулы (I). 2 с. и 2 з.п. ф-лы, 2 табл.





RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 173 318** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07 D 471/04, 215/56,**  
**487/08, A 61 K 31/4375, A 61 P**  
**31/04**

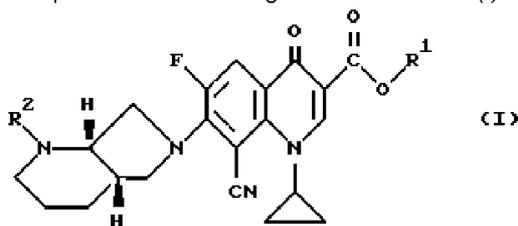
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98117814/04, 12.02.1997  
(24) Effective date for property rights: 12.02.1997  
(30) Priority: 23.02.1996 DE 19606762.6  
22.08.1996 DE 19633805.0  
(43) Application published: 20.06.2000  
(46) Date of publication: 10.09.2001  
(85) Commencement of national phase: 23.09.1998  
(86) PCT application:  
EP 97/00637 (12.02.1997)  
(87) PCT publication:  
WO 97/31001 (28.08.1997)  
(98) Mail address:  
103064, Moskva, ul. Kazakova 16,  
NIIR-Kantseljarija "Patentnye poverennye  
Kvashnin, Sapel'nikov i Partnery", Kvashninu V.P.

(71) Applicant:  
BAJER AKTsiENGEZELL'ShAFT (DE)  
(72) Inventor: Shtefan BARTEL' (DE),  
Tomas ECh (DE), Tomas KhIMMLER  
(DE), Khans-Georg RAST (DE), Verner  
KhALLENBAKh (DE), Ehrnst KhAJNEN  
(DE), Frants PIRRO (DE), Martin SheER  
(DE), Mikhael' ShTEGEMANN (US), Khans-Peter  
ShTUPP (DE), Khajnts-Georg VETT'ShTAJN  
(DE)  
(73) Proprietor:  
BAJER AKTsiENGEZELL'ShAFT (DE)  
(74) Representative:  
Kvashnin Valerij Pavlovich

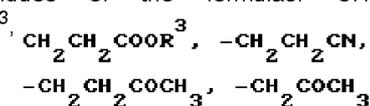
(54) FLUORO-1,4-DIHYDRO-4-OXO-3-QUINOLINE CARBOXYLIC ACIDS, THEIR DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION ELICITING ANTI-BACTERIAL ACTIVITY

(57) Abstract:  
FIELD: organic chemistry, pharmacy.  
SUBSTANCE: invention relates to novel  
compounds of the general formula (I)



where R<sup>1</sup> is hydrogen atom, alkyl with 1-4  
carbon atoms; R<sup>2</sup> is hydrogen atom,

(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl  
group, residues of the formulas: CH=



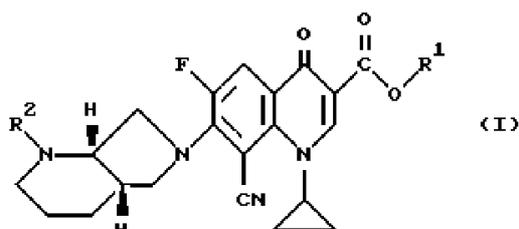
where R<sup>3</sup> means methyl or ethyl group or  
residue of the general formula:  
R<sup>4</sup>-NH-CH-R<sup>5</sup>-CO- where R<sup>4</sup> means hydrogen  
atom, alkyl with 1-3 carbon atoms; R<sup>5</sup> means  
hydrogen atom, alkyl with 1-4 carbon atoms  
or benzyl group. Invention relates to also a  
pharmaceutical composition eliciting an  
antibacterial activity and containing  
compounds of the formula (I). EFFECT: new  
compounds indicated above, valuable  
properties. 4 cl, 2 tbl, 23 ex

Изобретение относится к биологически активным производным хинолинкарбоновой кислоты, в частности к 8-циан-1-циклопропил-7-(2,8-диазацикло[4.3.0]-нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновым кислотам, их производным, их фармацевтически приемлемым гидратам, кислотно-аддитивным солям, и солям щелочного металла, щелочноземельного металла, серебра и гуанидиния соответствующих карбоновых кислот и фармацевтической композиции, обладающей антибактериальной активностью.

Известны производные 1-циклопропил-7-(2,8-диазацикло[4.3.0]-нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, обладающие антибактериальной активностью (см. заявку EP N 0391152, кл. C 07 D 487/08, опубл. 10.10.1990 г.).

Задачей изобретения является расширение ассортимента производных хинолинкарбоновой кислоты, обладающих антибактериальной активностью.

Поставленная задача решается предлагаемыми 8-циан-1-циклопропил-7-(2,8-диазацикло[4.3.0]-нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновыми кислотами и их производными общей формулы (I)



где  $R^1$  - водород, алкил с 1-4 атомами углерода;

$R^2$  - водород, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил, остатки формул  $-CH=CH-COOR^3$ ,  $-CH_2CH_2COOR^3$ ,  $-CH_2CH_2CN$ ,  $-CH_2CH_2COCH_3$ ,  $-CH_2COCH_3$ , где

$R^3$  означает метил или этил, или остаток общей формулы  $R^4-NH-CHR^5-CO-$ , где  $R^4$  означает водород, алкил с 1-3 атомами углерода, а  $R^5$  означает водород, алкил с 1-4 атомами углерода, или бензил, их фармацевтически приемлемые гидраты, кислотно-аддитивные соли и соли щелочного металла, щелочноземельного металла, серебра и гуанидиния соответствующих карбоновых кислот.

Предпочитаются соединения общей формулы (I), у которых

$R^1$ -водород, алкил с 1-4 атомами углерода;

$R^2$ -водород, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил, остатки формул

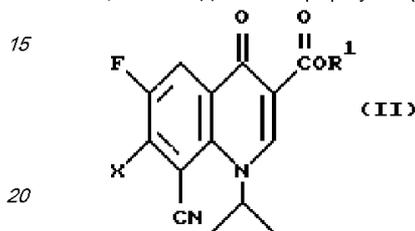
$-CH=CH-COOR^3$ ,  $-CH_2CH_2COOR^3$ ,  $-CH_2CH_2CN$ ,  $-CH_2COCH_3$ , где  $R^3$  означает метил или этил, или остаток общей формулы

$R^4-NH-CHR^5-CO-$ , где  $R^4$  означает водород, алкил с 1-3 атомами углерода, а

$R^5$  означает водород, алкил с 1-4 атомами углерода или бензил, их фармакологически приемлемые гидраты, кислотно-аддитивные соли и соли щелочного металла, щелочноземельного металла, серебра и гуанидиния соответствующих карбоновых кислот.

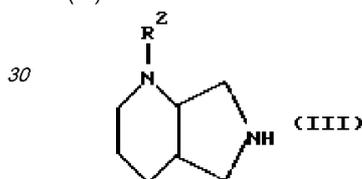
В частности предпочитают 8-циан-1-циклопропил-7-(2,8-диазацикло[4.3.0]-нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту и ее сложные эфиры.

Соединения общей формулы (I) можно получать известными способами, например, тем, что соединения формулы (II)



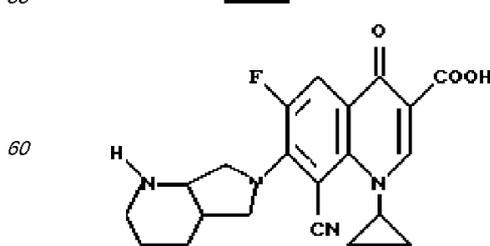
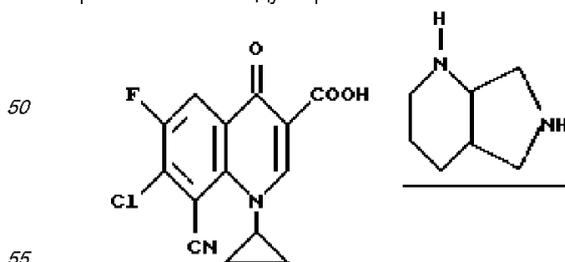
где  $R^1$  имеет вышеуказанное значение и X означает галоген, в частности фтор или хлор,

подвергают взаимодействию с 2,8-диазацикло[4.3.0]-нонанами формулы (III)



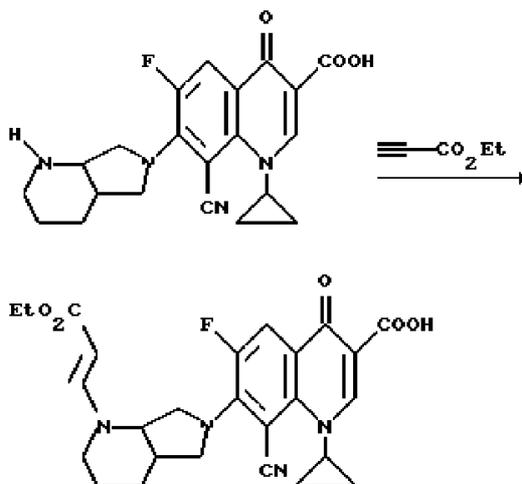
где  $R^2$  имеет вышеуказанное значение, в случае необходимости в присутствии акцепторов кислоты. При необходимости сложный эфир карбоновой кислоты потом расщепляют. В случае необходимости соединения формулы (I), где  $R^2$  означает водород, можно подвергать затем N-алкилированию, N-алкенилированию или N-ацилированию.

Если использовать 7-хлор-8-циан-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту и 2,8-диазацикло[4.3.0]-нонан, то реакция протекает по следующей схеме:



Соединения формулы (I) можно также получать за счет того, что после

взаимодействия соединения формулы (II) с 2,8-диазацикло[4.3.0]-нонаном полученный продукт подвергают дополнительной реакции. Таким образом можно получать соединения формулы (I), где R<sup>2</sup> означает остаток -CH=CH-COOEt, где Et означает этил, например, по следующей схеме:



Соединения формулы (I), где R<sup>2</sup> означает водород, можно общеизвестным образом подвергать N-алкилированию, N-алкенилированию или N-ацилированию.

Для N-алкилирования используют соответствующие остатку R<sup>2</sup> алкилгалогениды, алкилгидроксиды или соответствующие остатку R<sup>2</sup> алкенилы.

Для N-алкенилирования используют соответствующие остатку R<sup>2</sup> алкенилы.

Для N-ацилирования используют соответствующие остатку R<sup>2</sup> ацилгалогениды, в частности хлориды, или ангидриды.

В качестве алкилгалогенидов можно назвать: бензилхлорид, алкилйодиды, алкилбромиды и алкилхлориды с 1-3 атомами углерода, сложный метиловый или этиловый эфир хлорэтанкарбоновой кислоты, хлорацетон;

в качестве алкенилов или алкинилов следует назвать: сложный метиловый или этиловый эфир пропирилкарбоновой кислоты, сложный этиловый эфир акриловой кислоты, нитрил акриловой кислоты;

а в качестве ацилгалогенидов или ангидридов можно привести: ацетилхлорид, пивалоилхлорид, N-трет.бутилоксикарбонил-L-аланин-N-карбоксиянгидрид.

N-алкилирование с алкилгалогенидами предпочтительно осуществляют в среде разбавителя, такого как, например, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, сульфолан или ацетонитрил.

В качестве акцепторов кислоты можно использовать стандартные неорганические и органические акцепторы кислоты как, например, гидроксиды щелочного металла, карбонаты щелочного металла или органические амины.

Температуры реакции можно при этом варьировать в широком диапазоне. В общем работают при температуре 20 - 200°C, предпочтительно 50 - 150°C.

N-алкилирование с соответствующими остатку R<sup>2</sup> алкениленами и N-алкенилирование с соответствующими

остатку R<sup>2</sup> алкениленами предпочтительно осуществляют в среде разбавителя, такого как, например, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N-метил-пирролидон, гликоль, метилгликоль или диэтиленгликоль.

Температуры реакции можно при этом варьировать в широком диапазоне. В общем работают при температуре 20 - 200°C, предпочтительно 50 - 180°C.

N-ацилирование с соответствующими остатку R<sup>2</sup> ацилгалогенидами или ангидридами предпочтительно осуществляют в среде разбавителя, такого как, например, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, сульфолан или N-метил-пирролидон.

Реакцию можно осуществлять в присутствии акцептора кислоты или же без него.

В качестве акцептора кислоты можно применять стандартные неорганические и органические акцепторы кислоты как, например, триэтиламин, 1,4-дизабацикло[2.2.2]октан и диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен.

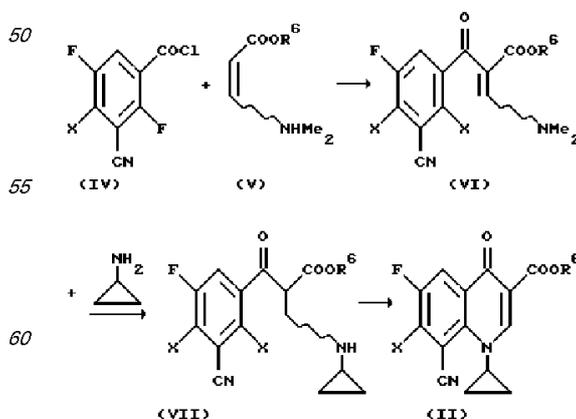
Температуры реакции можно при этом варьировать в широком диапазоне. В общем работают при температуре -10°C - +200°C, предпочтительно 0 - 150°C.

Используемые в качестве исходных соединений соединения формулы (II) известны из патента США N 4990517 или же их можно получать по известным способам. Можно назвать, например, следующие соединения:

7-хлор-8-циан-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту, сложный метиловый эфир 7-хлор-8-циан-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты,

8-циан-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту, сложный этиловый эфир 8-циан-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Соединения формулы (II) можно получать, например, за счет того, что соединение формулы (IV) подвергают взаимодействию со сложным эфиром (3-диметиламино-акриловой кислоты формулы (V), полученный продукт формулы (VI) подвергают взаимодействию с циклопропиламином с получением соединения формулы (VII), после чего получают соединение формулы (II):

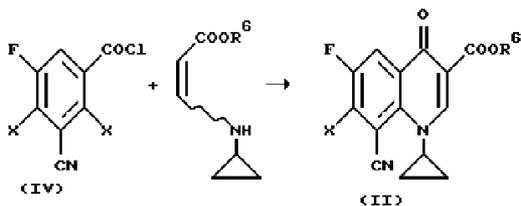


В этой схеме Me означает метил, X - галоген, в частности фтор или хлор, и

R<sup>6</sup> - алкил с 1-4 атомами углерода, в частности метил или этил.

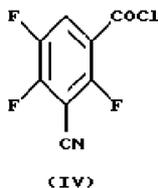
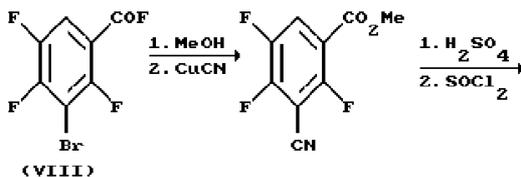
Соединение формулы (IV) можно также непосредственно подвергать взаимодействию со сложным

эфиром β-циклопропиламино-акриловой кислоты:



(В этих формулах X и R<sup>6</sup> имеют вышеуказанное значение)

При этом промежуточный продукт формулы (IV), где X = F, можно получать, например, по следующей схеме:



Соединение формулы (VIII) известно из заявки DE N 3631906.

Взаимодействие соединений формулы (II) с соединениями формулы (III), при котором соединения формулы (III) можно также использовать в виде их солей, например гидрокlorидов, предпочтительно осуществляют в среде разбавителя, такого как, например, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, триамид гексаметилфосфорной кислоты, сульфолан, ацетонитрил, вода, в среде спирта, такого как, например, метанол, этанол, n-пропанол, изопропанол, простой гликольмонометиловый эфир или пиридин. Можно также применять смеси этих разбавителей.

В качестве акцепторов кислоты можно использовать любые стандартные неорганические и органические акцепторы кислоты. Сюда предпочтительно относятся гидроксиды щелочного металла, карбонаты щелочного металла, органические амины и амидины. В качестве особо пригодных акцепторов кислоты следует назвать: триэтиламин, 1,4-дизабицикло[2.2.2] октан, 1,8-дизабицикло-[5.4.0] ундец-7-ен или избыточный амин (III).

Температуры реакции можно при этом варьировать в широком диапазоне. В общем работают при температуре около 0 - 200°C, предпочтительно 20 - 180°C.

Реакцию можно осуществлять при атмосферном давлении, а также при повышенном давлении. В общем работают при давлениях, равных 1- 100 бар, предпочтительно 1 - 10 бар.

При осуществлении вышеописанного способа на 1 моль соединения формулы (II) используют 1 - 15 моль, предпочтительно 1 - 6 моль соединения формулы (III).

Во время реакции свободные аминогруппы можно защищать с помощью пригодной аминозащитной группы, например остатка трет. бутоксикарбонила, а по окончании реакции аминозащитную группу можно снимать путем обработки пригодной кислотой, например хлористоводородной кислотой или трифторуксусной кислотой (см. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, том E4, стр. 144 (1983 г.); J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry (1973 г.), стр. 43).

Предлагаемые сложные эфиры можно также получать в результате взаимодействия соли щелочного металла соответствующей карбоновой кислоты, которая может быть защищена у атома азота с помощью защитной группы как, например, остатка трет. бутоксикарбонила, с производными галогеналкила в среде растворителя, такого как, например, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид или тетраметилмочевина, при температурах приблизительно от 0 до 100°C, предпочтительно от 0 до 50°C.

Кислотно-аддитивные соли предлагаемых соединений обычно получают, например, путем растворения бетаина в достаточном количестве водной кислоты и осаждения соли при помощи смешиваемого с водой органического растворителя, такого как, например, метанол, этанол, ацетон, ацетонитрил. Можно также нагревать эквивалентные количества бетаина и кислоты в воде или в спирте, например гликольмоноэтиловом эфире, после чего упаривают досуха или отсасывают выпавшую соль. В качестве фармацевтически приемлемых солей можно назвать, например, соли соляной кислоты, серной кислоты, уксусной кислоты, гликолевой кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты, метансульфокислоты, 4-толуолсульфокислоты, галактуроновой кислоты, глюконовой кислоты, эмбоновой кислоты, глютаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты. Кроме того, предлагаемые соединения можно связывать с кислыми или основными ионитами.

Кислотно-аддитивные соли предлагаемых соединений можно получать и за счет того, что сложный эфир карбоновой кислоты формулы (I), где R<sup>1</sup> означает, например, метил или этил, подвергают омылению с достаточным количеством соответствующей кислоты с получением карбоновой кислоты формулы (I), где R<sup>1</sup> означает водород, и последующим переводением в кислотно-аддитивную соль.

Соли щелочного металла или щелочноземельного металла предлагаемых карбоновых кислот получают, например, путем растворения бетаина в недостаточном количестве гидроокиси щелочного или щелочноземельного металла, фильтрации нерастворившегося бетаина и упаривания фильтрата досуха. Фармацевтически приемлемыми являются соли натрия, калия или кальция. В результате взаимодействия

соли щелочного металла или щелочноземельного металла с пригодной солью серебра, например нитратом серебра, получают соответствующие соли серебра.

Соли щелочных или щелочноземельных металлов предлагаемых карбоновых кислот можно также получать за счет того, что сложный эфир карбоновой кислоты формулы (I), где R<sup>1</sup> означает, например, метил или этил, подвергают омылению с достаточным количеством гидроокиси щелочного или щелочноземельного металла с последующим выделением соответствующей соли щелочного или щелочноземельного металла.

Предлагаемые соединения имеют сильное антибиотическое действие и при незначительной токсичности обладают широким антибактериальным спектром в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в частности в отношении бактерий, проявляющих устойчивость к различным антибиотикам, таким как, например, пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, сульфонамиды, тетрациклины.

Эти ценные свойства позволяют применять данные соединения в качестве химиотерапевтических активных начал в медицине и ветеринарии, а также в качестве веществ для консервации неорганических и органических материалов, в частности всякого рода органических материалов, таких как, например, полимеры, смазки, краски, волокна, кожа, бумага и дерево, пищевые продукты и вода.

Предлагаемые соединения проявляют активность против очень широкого спектра микроорганизмов. С их помощью можно бороться с грамположительными и грамотрицательными бактериями и бактериоподобными микроорганизмами, а также предотвращать, улучшать и/или лечить вызванные этими возбудителями заболевания.

Предлагаемые соединения отличаются усиленной активностью в отношении устойчивых микробов и микоплазм.

Особенной активностью предлагаемые соединения обладают в отношении бактерий и бактериоподобных микроорганизмов. Поэтому они особенно пригодны для профилактики и химиотерапии вызванных этими возбудителями местных и системных инфекций в медицине и ветеринарии.

Кроме того, соединения пригодны для борьбы с протозоозами и гельминтозами.

Благодаря антибактериальной активности предлагаемых соединений дополнительным объектом изобретения является фармацевтическая композиция, обладающая антибактериальной активностью, которая помимо фармацевтически приемлемого носителя содержит соединения вышеприведенной общей формулы (I).

Предлагаемая фармацевтическая композиция может иметься в виде любого стандартного препарата, в качестве которого можно назвать таблетки, драже, капсулы, пилюли, грануляты, суппозитории, растворы для инъекции и растворы для оральной дачи, суспензии и эмульсии, а также пасты, мази, гели, кремы, лосьоны, пудры и аэрозоли.

В случае благоприятной токсичности в отношении теплокровных животных активные начала предпочтительно пригодны для

борьбы с бактериальными заболеваниями, имеющимися в области содержания и разведения животных у пользовательных, племенных, зоопарковых, лабораторных, подопытных и домашних животных. При этом они проявляют активность в отношении всех или отдельных стадий развития, а также в отношении устойчивых и нормально чувствительных штаммов. В результате борьбы с бактериальными заболеваниями количество случаев болезни, смерти и уменьшения производительности (например при производстве мяса, молока, шерсти, шкур, яиц, меда и т.п.) должно снижаться, так что за счет применения активных начал обеспечивается более экономное и простое содержание животных.

К числу пользовательных и племенных животных относятся млекопитающие как, например, крупный рогатый скот, лошади, овцы, свиньи, козы, верблюды, индийские буйволы, ослы, кролики, лани, северные олени, пушные звери как, например, норки, шиншиллы, еноты, птицы как, например, куры, гуси, индейки, утки, голуби, виды птиц для содержания дома и в зоопарках. Кроме того, сюда относятся пользовательные и декоративные рыбы.

К числу лабораторных и подопытных животных относятся мыши, крысы, морские свиньи, золотистые хомяки, собаки и кошки.

К домашним животным относятся собаки и кошки.

Для достижения эффективных результатов в общем оказывалось преимущественным давать активное начало в количестве примерно от 0,5 до 50 мг, предпочтительно 1-20 мг, на кг массы тела в сутки.

Активные начала можно давать животным и вместе с кормом или питьевой водой.

Кормовые средства и пищевые продукты содержат 0,01 - 100 ч/милл., предпочтительно 0,5 - 50 ч/милл. активного начала в комбинации с пригодным съедобным материалом.

Такое кормовое средство или же пищевой продукт можно использовать как для лечебных, так и для профилактических целей.

Такое кормовое средство или пищевой продукт получают в результате смешивания концентрата или исходной смеси с содержанием 0,5 - 30%, предпочтительно 1 - 20 вес.% активного начала в смеси с съедобным органическим или неорганическим носителем, со стандартными кормовыми средствами.

Съедобными носителями являются, например, кукурузная мука или кукурузная и соевая мука или минеральные соли, которые предпочтительно содержат небольшое количество съедобного масла для предотвращения пылеобразования, например кукурузного масла или соевого масла. Полученную таким образом исходную смесь можно потом добавлять к полному кормовому средству перед тем, как его скармливают животным.

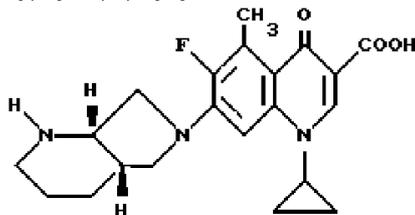
Значения минимальной концентрации торможения предлагаемых соединений определяли путем осуществления опыта с градиентом разбавления на агаровых пластинках с использованием набора Изо-Сензитест фирмы Оксид. Испытуемые вещества подавали в агаровые пластинки,

содержащие соответствующее вещество в понижающихся концентрациях. Затем пластинки инокулировали с помощью прибора фирмы Денлей с применением культивированных в течение ночи возбудителей, разбавленных так, чтобы каждая чашка содержала приблизительно  $10^4$  образующих бактериальные колонии возбудителей. Привитые агаровые пластинки инкубировали при  $37^\circ\text{C}$  и приблизительно через 20 часов определяли рост культур. Минимальная концентрация торможения соединения (в мкг/мл) представляет собой самую низкую концентрацию активного начала, при которой невооруженным глазом рост не замечается. Определение значений минимальной концентрации торможения осуществляли с помощью микроскопа после инкубационного периода, равного 5 - 7 суток.

В таблице 1 приведены значения минимальной концентрации торможения предлагаемых соединений по сравнению с энрофлоксацином в качестве сравнительного соединения.

Предлагаемые соединения относятся к категории малотоксичных веществ.

Соединение примера 1 данной заявки проявляет лучшую антибактериальную активность, чем известное соединение аналогичной структуры, описанное в примере 1 вышеприведенного ближайшего аналога. Известное соединение имеет следующую структурную формулу:

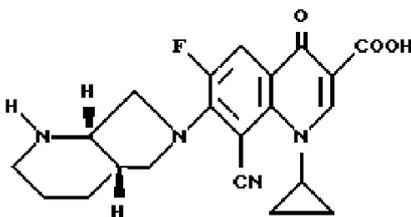


Результаты сравнительного опыта, приведенного вышеописанным образом, сведены в таблице 2.

Получение предлагаемых соединений формулы (I) поясняется следующими примерами.

Пример 1

8-циан-1-циклопропил-7-((1S, 6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



690 мг (2,25 ммоль)  
7-хлор-8-циан-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты вместе с 312 мг (2,47 ммоль) (1S,6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонана и 504 мг (4,50 ммоль) 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана в смеси 6,6 мл диметилформамида и 6,6 мл ацетонитрила перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Все летучие компоненты удаляют в вакууме, остаток подают в воду и полученный раствор доводят до pH 7 с помощью разбавленной соляной кислоты. Образующийся осадок отсасывают, фильтрат

экстрагируют дихлорметаном, объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и сгущают в вакууме.

Выход: 650 мг (73%)

Т.п.:  $246 - 248^\circ\text{C}$  (разл.)

5

Пример 2

Гидрохлорид 8-циан-1-циклопропил-7-((1S, 6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

10

5,00 г (12,6 ммоль)

8-циан-1-циклопропил-7-((1S,6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]

нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты перемешивают в течение 2 часов в 95 мл смеси 4 н. соляной кислоты и диоксана в соотношении 1 : 1 при температуре  $60^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь сгущают в вакууме и остаток перекристаллизуют из этанола.

Выход: 4,45 г (82% теории)

20

Т.п.:  $280^\circ\text{C}$  (разл.)

Пример 3

Мезилат 8-циан-1-циклопропил-7-((1S,6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

25

250 мг (0,63 ммоль)

8-циан-1-циклопропил-7-((1S,6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты растворяют в 2 мл воды и смешивают с 1 эквивалентом метансульфофосфорной кислоты. Раствор перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре, после чего смесь подают в 20 мл этанола. Образовавшийся осадок отсасывают и сушат.

Выход: 201 мг (65% теории)

35

Т.п.:  $118 - 124^\circ\text{C}$

Пример 4

Тозилат

8-циан-1-циклопропил-7-((1S,6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

40

250 мг (0,63 ммоль)

8-циан-1-циклопропил-7-((1S,6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты растворяют в 2 мл воды и смешивают с 1 эквивалентом толуолсульфофосфорной кислоты. Раствор перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре, после чего смесь подают в 20 мл этанола. Образовавшийся осадок отсасывают и сушат.

Выход: 309 мг (86% теории)

50

Т.п.:  $222-230^\circ\text{C}$

Пример 5

Трифторацетат

8-циан-1-циклопропил-7-((1S, 6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]

55

200 мг (0,50 ммоль)

нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты перемешивают в течение 30 минут в 3 мл этанола и смешивают с 1 эквивалентом трифторуксусной кислоты. Образовавшийся раствор нагревают с обратным холодильником в течение 30 минут, потом охлаждают. Образовавшийся осадок отсасывают и промывают диэтиловым эфиром.

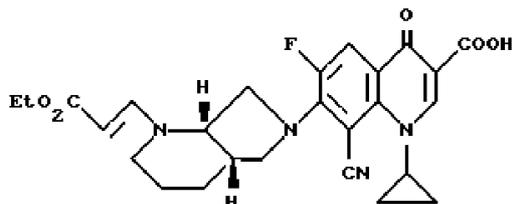
Выход: 208 мг (81% теории)

60

Т.п.: 170-178°C

Пример 6

8-циан-1-циклопропил-7-[(1S, 6S)-2-(2-этоксикарбонил-винил)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



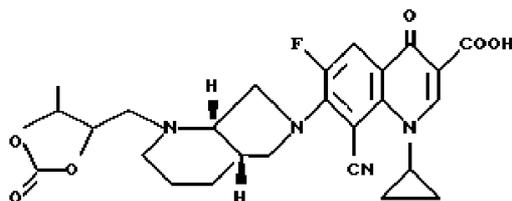
400 мг (1,01 ммоль)

8-циан-1-циклопропил-7-[(1S,6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и 1,03 мл (10,1 ммоль) сложного этилового эфира пропиоловой кислоты в 7,5 мл метилгликоля в течение часа нагревают до 120°C. Реакционную смесь сгущают в вакууме, остаток перемешивают с водой и отсасывают. Полученный сырой продукт перекристаллизируют из этанола. Выход: 302 мг (61% теории)

Т.п.: 180-182°C

Пример 7

8-циан-1-циклопропил-7-[(1S,6S)-2-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



100 мг (0,25 ммоль)

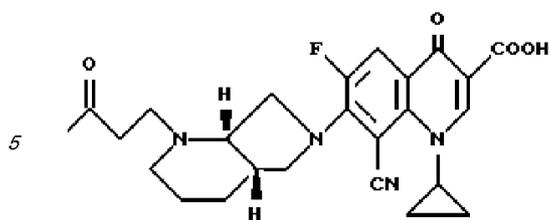
8-циан-1-циклопропил-7-[(1S,6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 59 мг (0,30 ммоль) 4-бромметил-5-метил-1,3-диоксол-2-она и 30 мг бикарбоната калия нагревают в 2 мл диметилформамида до 140 °C в течение 30 минут. Реакционную смесь сгущают в вакууме, остаток подают в дихлорметан и промывают водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и сгущают в вакууме. Полученный остаток перемешивают с водой, отсасывают и сушат.

Выход: 99 мг (77% теории)

Т.п.: 175°C (разл.)

Пример 8

8-циан-1-циклопропил-7-[(1S, 6S)-2-(3-оксо-бутил)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



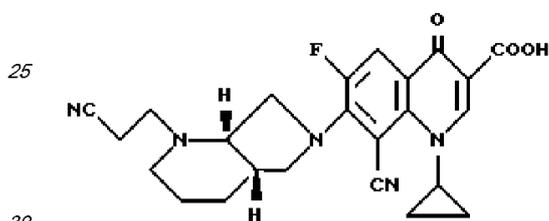
300 мг (0,76 ммоль)

8-циан-1-циклопропил-7-[(1S,6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и 0,63 мл (7,6 ммоль) метилвинилкетона в 5 мл метилгликоля нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь сгущают в вакууме, остаток перемешивают с водой и отсасывают. Выход: 245 мг (69% теории)

Т.п.: 158 - 160°C(разл.)

Пример 9

8-циан-1-циклопропил-7-[(1S, 6S)-2-(2-цианэтил)-2,8-диазабицикло [4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



400 мг (1,01 ммоль)

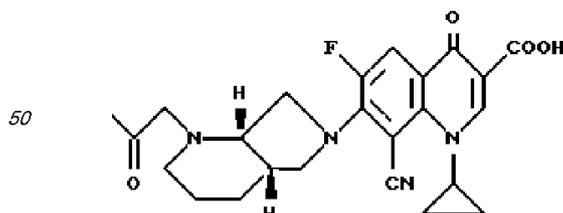
8-циан-1-циклопропил-7-[(1S,6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и 1,03 мл (10,1 ммоль) нитрила акриловой кислоты в 7,5 мл метилгликоля нагревают до 120°C в течение часа. Реакционную смесь сгущают в вакууме, остаток перемешивают с водой и отсасывают. Полученный сырой продукт перекристаллизируют из этанола.

Выход: 136 мг (91% теории)

Т.п.: 250°C

Пример 10

8-циан-1-циклопропил-7-[(1S, 6S)-2-(2-оксопропил)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота

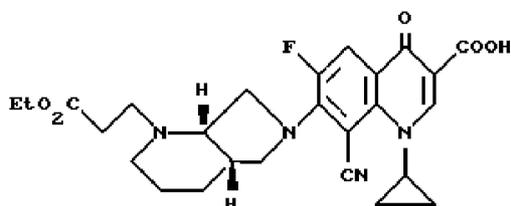


Аналогично примеру 7 в результате взаимодействия с хлорацетоном получают целевое соединение.

Т.п.: 74-75°C

Пример 11

8-циан-1-циклопропил-7-[(1S, 6S)-2-(2-этоксикарбонил-этил)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота

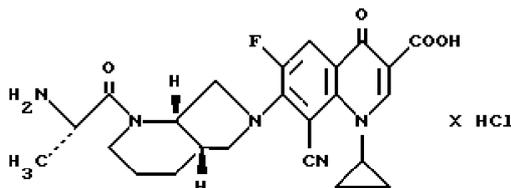


Аналогично примеру 8 в результате взаимодействия со сложным этиловым эфиром акриловой кислоты получают целевое соединение.

Т.п.: 148-150°C

Пример 12

Гидрохлорид 8-циан-1-циклопропил-7-[(1S, 6S)-2-((S)-аланил)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты



250 мг (0,63 ммоль) 8-циан-1-циклопропил-7-[(1S,6S)-2,8-

-нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 150 мг (0,69 ммоль) N-трет.-

бутилоксикарбонил-L-аланин-N-карбоксиангидрида и 12,5 мг N,N-диметиламинопиридина растворяют в 7,5 мл диметилформаида. Раствор перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре, после чего сгущают в вакууме. Остаток смешивают с 20 мл 4-н. смеси соляной кислоты и диоксана в соотношении 1 : 1 и нагревают до 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь сгущают в вакууме, после чего полученный остаток перекристаллизируют из ацетонитрила.

Выход: 164 мг (52% теории)

Т.п.: 245°C (разл.)

Пример 13

Гидрохлорид 8-циан-1-циклопропил-7-[(1S, 6S)-2-((R)-аланил)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Аналогично примеру 12 в результате взаимодействия с N-трет.-бутилоксикарбонил-D-аланин-N-карбоксиангидридом получают целевое соединение.

Т.п.: 213°C (разл.)

Пример 14

Гидрохлорид 8-циан-1-циклопропил-7-[(1S, 6S)-2-((S)-валинил)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Аналогично примеру 12 в результате взаимодействия с N-трет.-бутилоксикарбонил-L-валин-N-карбоксиангидридом получают целевое соединение.

Т.п.: 255°C (разл.)

Пример 15

Гидрохлорид 8-циан-1-циклопропил-7-[(1S, 6S)-2-((S)-фенилаланил)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Аналогично примеру 12 в результате взаимодействия с N-трет.-

бутилоксикарбонил-L-фенилаланин-N-карбоксиангидридом получают целевое соединение.

Т.п.: 230°C (разл.)

Пример 16

Гидрохлорид 8-циан-1-циклопропил-7-[(1S, 6S)-2-((S)-лейцинил)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-

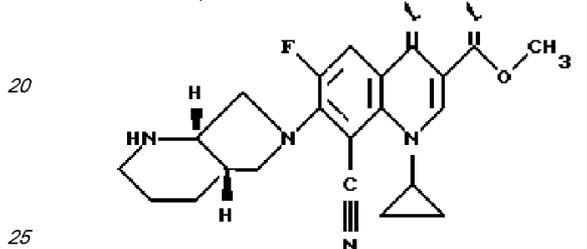
дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Аналогично примеру 12 в результате взаимодействия с N-трет.-бутилоксикарбонил-L-лейцин-N-карбоксиангидридом получают целевое соединение.

Т.п.: 270-274°C (разл.)

Пример 17

Сложный метиловый эфир 8-циан-1-циклопропил-7-[(18,68)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты



200 мг (0,625 ммоль) сложного метилового эфира 8-циан-1-

циклопропил-7-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 86 мг (0,683 ммоль) (1S,6S)-2,8-диазабицикло-

[4.3.0]нонана и 150 мг (1,34 ммоль) 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана перемешивают в 6 мл ацетонитрила в течение 48 часов при комнатной температуре.

Упаривают и распределяют между 15 мл хлороформа и 20 мл насыщенного раствора карбоната натрия.

Органическую фазу отделяют, водную фазу дополнительно экстрагируют хлороформом, объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия и потом упаривают.

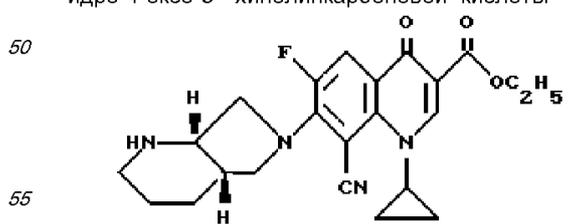
Остаток очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, этанола и 25%-ного водного раствора аммиака.

Выход: 140 мг

Т.п.: 231°C (разл.)

Пример 18

Сложный этиловый эфир 8-циан-1-циклопропил-7-[(1S,6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты



14,32 г (45 ммоль) сложного этилового эфира 8-циан-1-

циклопропил-6,7-ди-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 6,31 г (50 ммоль) (1S, 6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]

нонана и 10,22 г (101 ммоль) триэтиламина кипятят с обратным холодильником в 270 мл ацетонитрила в течение 4 часов.

Реакционную смесь оставляют стоять в течение нескольких часов при комнатной температуре, выкристаллизованное твердое

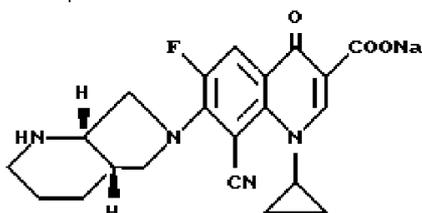
-9-

вещество отсасывают, промывают ацетонитрилом и сушат. Получают 15,6 г бежевого твердого вещества (82% теории).

Т.п.: 209-210°C.

Пример 19

Натриевая соль  
8-циан-1-циклопропил-7-[(1S,6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты



2,12 г (5 ммоль) сложного этилового эфира 8-циан-1-циклопропил-7-[(1S,6S)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и 0,21 г (5,2 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл этанола нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Большую часть этанола удаляют в вакууме. Остаток смешивают с гексаном, полученное твердое вещество отсасывают и сушат. Получают 2,07 г бежевого твердого вещества (98,9% теории).

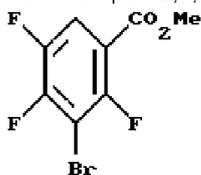
Т.п.: 235°C (разл.)

Пример 20

Этил-8-циан-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолин карбоксилат

Стадия а):

Метил-3-бром-2,4,5-трифторбензоат



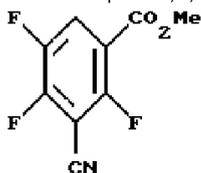
К 772 г

3-бром-2,3,5-трифтор-бензоил-фторида в 1460 мл метанола при охлаждении льдом прикапывают 340 г триэтиламина. Смесь перемешивают в течение часа при комнатной температуре. Реакционную смесь сгущают в вакууме и остаток подают в воду и хлористый метилен. Обе фазы разделяют и водную фазу еще раз обрабатывают хлористым метиленом. Фазы хлористого метилена сушат над карбонатом натрия и сгущают в вакууме. Остаток подвергают перегонке в вакууме.

Выход: 752,4 г; точка кипения: 122 °C/20 мбар.

Стадия б):

Метил-3-циан-2,4,5-трифторбензоат

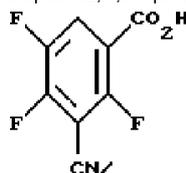


Смесь 269 г метил-2-бром-2,4,5-трифторбензоата, 108 г цианида меди (I) и 400 мл диметилформамида нагревают с обратным холодильником в течение 5 часов. Все летучие компоненты отгоняют в вакууме. В результате фракционной перегонки получают 133 г желаемого соединения с точки кипения

88 - 89°C/0,01 мбар.

Стадия в):

3-циан-2,4,5-трифторбензойная кислота



5

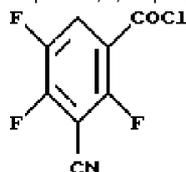
Раствор 156 г

метил-3-циан-2,4,5-трифторбензоата в смеси 960 мл ледяной уксусной кислоты, 140 мл воды и 69 мл конц. серной кислоты нагревают с обратным холодильником в течение 8 часов. Уксусную кислоту отгоняют и остаток подают в воду. Осадок отфильтровывают, промывают и сушат. Выход: 118,6 г белого порошка.

Т.п.: 187-190°C

Стадия г):

3-циан-2,4,5-трифтор-бензоил-хлорид



20

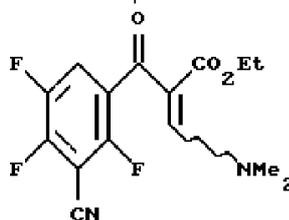
25

111 г 3-циан-2,4,5-трифторбензойной кислоты, 84 г оксалилхлорида и несколько капель диметилформамида в 930 мл сухого хлористого метилена перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь сгущают и остаток перегоняют в вакууме.

Выход: 117,6 г желтого масла

Стадия д):

Этил-2-(3-циан-2,4,5-трифтор-бензоил)-3-диметиламиноакрилат



35

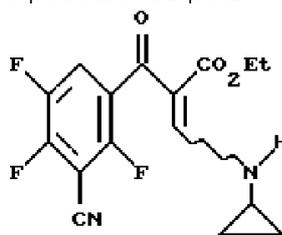
40

Раствор 55 г

3-циан-2,4,5-трифтор-бензоилхлорида в 50 мл толуола в растворе 36,5 г этил-3-диметиламино-акрилата и 26,5 г триэтиламина в 140 мл толуола прикапывают при температуре 50 - 55°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при 50°C, после чего сгущают в вакууме. Сырой продукт без дальнейшей очистки подают на следующую стадию.

Стадия е):

Этил-2-(3-циан-2,4,5-трифтор-бензоил)-3-циклопропиламиноакрилат



55

60

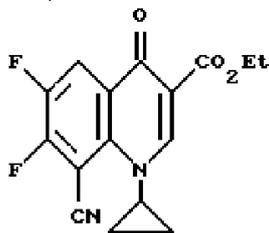
30 г ледяной уксусной кислоты прикапывают при 20°C к сырому продукту стадии д). Потом прикапывают 15,75 г циклопропиламина в 30 мл толуола. Смесь перемешивают при 30°C в течение часа.

-10-

Потом добавляют 200 мл воды и перемешивают в течение дальнейших 15 минут. Органическую фазу отделяют, экстрагируют 100 мл воды, сушат над карбонатом натрия и сгущают в вакууме. Сырой продукт без дальнейшей очистки подают на следующую стадию.

Стадия ж):

Этил-8-циан-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксилат



Смесь сырого продукта стадии е), 27,6 г карбоната калия и 80 мл диметилформамида перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакционную смесь подают в 750 мл ледяной воды, осадок отфильтровывают, промывают 80 мл холодным метанолом и сушат.

Выход: 47 г

Т.п.: 209-211°C

Предлагаемая фармацевтическая композиция поясняется следующими примерами.

Пример 21

Раствор для инъекций

2,0 г соединения примера 1

0,5 г хлористого натрия

0,9 г бензилового спирта

до 100 мл воды для инъекции.

Данный раствор готовят следующим образом.

Соединение примера 1 и хлористый натрий растворяют в 80% используемой воды. К получаемому раствору добавляют бензиловый спирт, после чего добавляют остаток воды. Получаемый раствор подвергают стерильной фильтрации, наполняют в пригодные емкости и, при необходимости, подвергают автоклавированию.

Пример 22

Орально апплицируемый раствор

1 г соединения примера N 1

1 г высокодисперсной кремневой кислоты

до 100 мл среднецепочечных триглицеридов.

Данный раствор готовят следующим образом.

Размешивая, соединение примера 1 и высокодисперсную кремневую кислоту подают в среднецепочечные триглицериды, получаемую смесь подвергают гомогенизации и наполняют в пригодные емкости.

Пример 23

Таблетка весом 68 мг

25 мг соединения примера 1

39 мг маннита

3,25 мг поливинилпирролидона

0,75 мг стеарата магния.

Данную таблетку готовят следующим образом.

Соединение примера 1 и маннит

гранулируют с раствором поливинилпирролидона в воде. Получаемый продукт сушат и просеивают. Получаемый гранулят смешивают со стеаратом магния и прессуют в таблетку весом 68 мг.

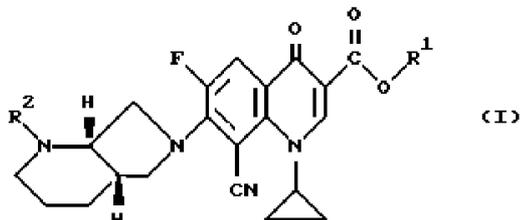
### Формула изобретения:

1.

8-циан-1-циклопропил-7-(2,8-диазабицикло[4.3.0]-нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновые кислоты и их производные общей формулы (I)

10

15



20

где R<sup>1</sup> - водород, алкил с 1 - 4 атомами углерода;

R<sup>2</sup> - водород,

(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил, остатки формул -CH=CH-COOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN,

25

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH<sub>3</sub>, где

R<sup>3</sup> означает метил или этил, или остаток общей формулы R<sup>4</sup>-NH-CHR<sup>5</sup>-CO-, где R<sup>4</sup> означает водород, алкил с 1 - 3 атомами углерода, а R<sup>5</sup> означает водород, алкил с 1 - 4 атомами углерода, или бензил,

30

их фармацевтически приемлемые гидраты, кислотнo-аддитивные соли и соли щелочного металла, щелочно-земельного металла, серебра и гуанидиния соответствующих карбоновых кислот.

35

2. Соединения общей формулы (I) по п.1,

где R<sup>1</sup> - водород, алкил с 1 - 4 атомами углерода;

R<sup>2</sup> - водород,

(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил, остатки формул -CH=CH-COOR<sup>3</sup>,

40

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>,

где R<sup>3</sup> означает метил или этил, или остаток общей формулы R<sup>4</sup>-NH-CHR<sup>5</sup>-CO-, где

R<sup>4</sup> означает водород, алкил с 1 - 3 атомами углерода, а R<sup>5</sup> означает водород, алкил с 1 - 4 атомами углерода или бензил, их

45

фармацевтически приемлемые гидраты, кислотнo-аддитивные соли и соли щелочного металла, щелочно-земельного металла, серебра и гуанидиния соответствующих карбоновых кислот.

50

3. Соединения общей формулы (I) по п.1,

представляющие собой

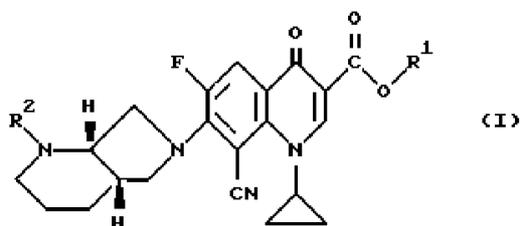
8-циан-1-циклопропил-7-(2,8-диазабицикло[4.3.0]-

55

нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту и ее сложные эфиры.

4. Фармацевтическая композиция, обладающая антибактериальной активностью, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и активное вещество, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит соединения общей формулы (I)

60



где R<sup>1</sup> - водород, алкил с 1 - 4 атомами углерода;

R<sup>2</sup> - водород, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил, остатки формул -CH=CH-COOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, где

R<sup>3</sup> означает метил или этил, или остаток общей формулы R<sup>4</sup>-NH-CHR<sup>5</sup>-CO-, где R<sup>4</sup> означает водород, алкил с 1 - 3 атомами углерода, а R<sup>5</sup> означает водород, алкил с 1 -

4 атомами углерода, или бензил, их фармацевтически приемлемые гидраты, кислотнo-аддитивные соли и соли щелочного металла, щелочно-земельного металла, серебра и гуанидиния соответствующих карбоновых кислот.

Приоритет по пунктам:

23.02.1996 - по пп.1, 4, где R<sup>1</sup> - водород, алкил с 1 - 4 атомами углерода; R<sup>2</sup> - водород;

22.08.1996 - по пп.1, 4, где R<sup>2</sup> - (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил, остатки формул -CH=CH-COOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN,

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> означает метил или этил, или остаток общей формулы R<sup>4</sup>-NH-CHR<sup>5</sup>-CO-; R<sup>4</sup> означает водород, алкил с 1 - 3 атомами углерода; R<sup>5</sup> означает водород, алкил с 1 - 4 атомами углерода или бензил.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Значения минимальной концентрации торможения (в мкг/мл):

Вид возбудителя	Штамм	Соединение примера №.												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
<i>E. coli</i>	Ec 9658	0,004	0,004	0,004	0,008	0,004	0,004	0,004	0,03	0,03	0,03	0,03	0,25	0,5
<i>Salmonella spp.</i>	S 9659	0,06	0,008	0,008	0,015	0,004	0,004	0,004	0,125	0,06	0,06	0,5	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	P 9503	0,25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	B 9610	0,125	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	App 06/94	0,008	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	St 2941	0,015	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Scc 9549	0,03	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Streptococcus suis</i>	Scc 9593	0,06	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Actinomyces pyogenes</i>	Am 9602	0,25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Mycoplasma bovis</i>	M 9548	0,015	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Mycoplasma iowae</i>	M 95144	0,06	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	M 9557	0,004	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Ao 9620	0,03	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Clostridium perfringens</i>	Cl 9606	0,25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

**Таблица 1 (продолжение)**

Значения минимальной концентрации торможения (в мкг/мл):

Вид возбудителя	Штамм	Соединения примера №.				
		12	13	14	15	16
<i>E. coli</i>	Ec 9658	0,5	0,25	2	0,5	1
<i>Salmonella spp.</i>	S 9659	1	0,5	4	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	P 9503	—	—	—	—	—
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	B 9610	—	—	—	—	—
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	App 06/94	—	—	—	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	St 2941	—	—	—	—	—
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Scs 9549	—	—	—	—	—
<i>Streptococcus suis</i>	Scs 9593	—	—	—	—	—
<i>Actinomyces pyogenes</i>	Am 9602	—	—	—	—	—
<i>Mycoplasma bovis</i>	M 9548	—	—	—	—	—
<i>Mycoplasma iowae</i>	M 95144	—	—	—	—	—
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	M 9557	—	—	—	—	—
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Ao 9620	—	—	—	—	—
<i>Clostridium perfringens</i>	Cl 9606	—	—	—	—	—

**Таблица 2**

Значение минимальной концентрации торможения (в мкг/мл)

Вид возбудителя	Соединение примера 1 данной заявки	Соединение примера 1 заявки ЕР 0 391 132
<i>Acinetobacter sp.</i> 14061	0,06	0,12
<i>Enterobacter sp.</i> 5605	0,6	0,25
<i>Escherichia coli</i> Neumann	0,03	0,12
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 8085	0,12	0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 63	0,03	0,06
<i>Providentia stuartii</i> 12012	0,06	0,25
<i>Serratia marcescens</i> 16040	2	4
<i>Micrococcus luteus</i> 9341	0,5	4
<i>Staphylococcus aureus</i> ICB 25768	16	> 32

RU 2 1 7 3 3 1 8 C 2

RU 2 1 7 3 3 1 8 C 2