

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 275 685 A5

 4(51) C 07 D 401/04  
 C 07 D 215/56  
 C 07 D 295/14

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

 (21) AP C 07 D / 320 780 2  
 (31) 262,441/87  
 108,640/88

 (22) 14.10.88  
 (32) 16.10.87  
 30.04.88

 (44) 31.01.90  
 (33) JP

(71) siehe (73)

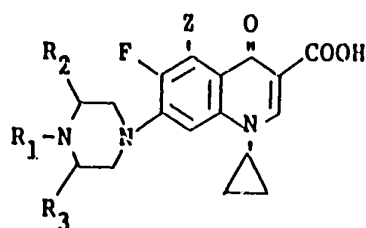
(72) Matsumoto, Jun-ichi; Minamida, Akira; Fujita, Masahiro; Hirose, Tohru; Nakano, Junji; Nakamura, Shinichi, JP

(73) Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, JP

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(E) Verfahren zur Herstellung neuer Chinolinderivate

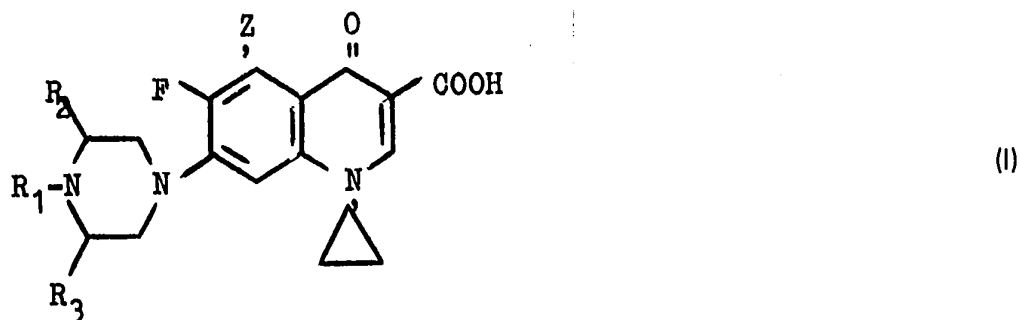
(55) Verfahren, Herstellung, Chinolinderivate, Verbindungen, antibakterielle Aktivität, antibakterielle Mittel

 (57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung von Chinolinderivaten der Formel (I), worin Z eine Aminogruppe oder ein Halogenatom und  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  gleich oder unterschiedlich sind und je ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, und seines Esters und eines Salzes des Derivats oder des Esters beschrieben. Diese Verbindungen besitzen eine ausgezeichnete antibakterielle Aktivität und sind als antibakterielle Mittel nützlich. Formel (I)


(I)

# **Patentansprüche:**

## **1. Verfahren zur Herstellung eines Chinolinderivats der Formel**



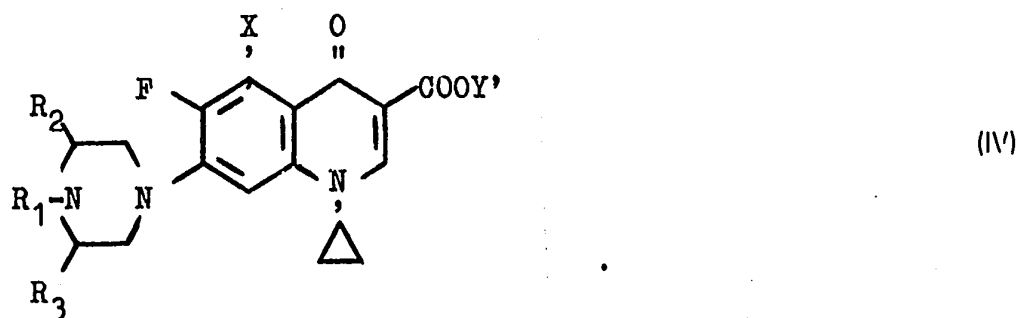
worin Z eine Aminogruppe oder ein Halogenatom bedeutet und R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder unterschiedlich sind und je ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen beudeuten, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Esters oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes des Derivats oder des Esters, und gegebenenfalls einer pharmazeutischen Zusammensetzung, **gekennzeichnet dadurch, daß**  
 A) (i) eine Verbindung der Formel



worin X ein Halogenatom, Y ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Diacyloxyborylgruppe oder eine Difluorborylgruppe bedeuten und Z die oben gegebene Definition besitzt mit einem Piperazinderivat der Formel

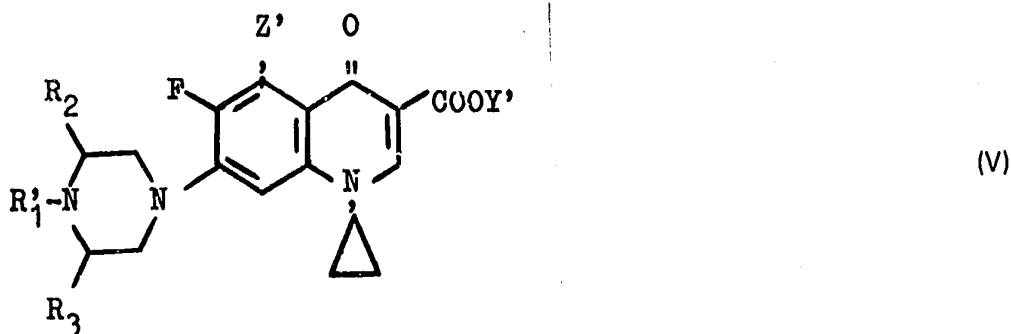


worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die oben gegebenen Definitionen besitzen, umgesetzt wird und gewünschtenfalls die entstehende Verbindung hydrolysiert wird,  
 (ii) eine Verbindung der Formel

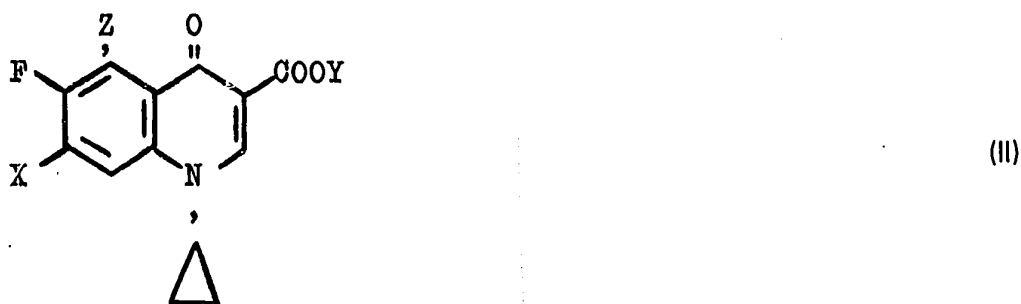


worin X ein Halogenatom, Y' ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten und R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die oben gegebenen Definitionen besitzen, mit

Ammoniak umgesetzt wird und gewünschtenfalls die entstehende Verbindung hydrolysiert wird oder  
(iii) die Schutzgruppe einer Verbindung der Formel



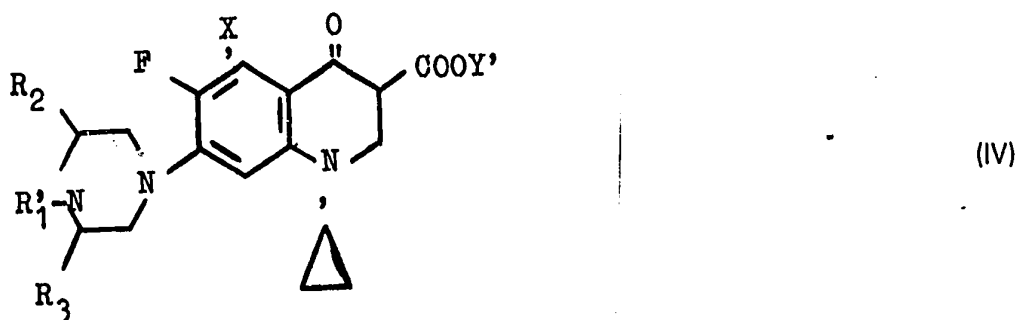
worin Z' eine Aminogruppe, ein Halogenatom oder eine geschützte Aminogruppe, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Amino-Schutzgruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß mindestens eine Amino-Schutzgruppe in Z' und R<sub>1</sub> vorhanden ist, und R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und Y' die oben gegebenen Definitionen besitzen, entfernt wird und  
(iv) gewünschtenfalls die so hergestellte Verbindung in eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze überführt wird, oder  
B) eine Verbindung der Formel



worin X ein Halogenatom, Y ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Diäcyloxyborylgruppe oder eine Difluorborylgruppe bedeuten und Z die oben gegebene Definition besitzt, mit einem Piperazinderivat der Formel

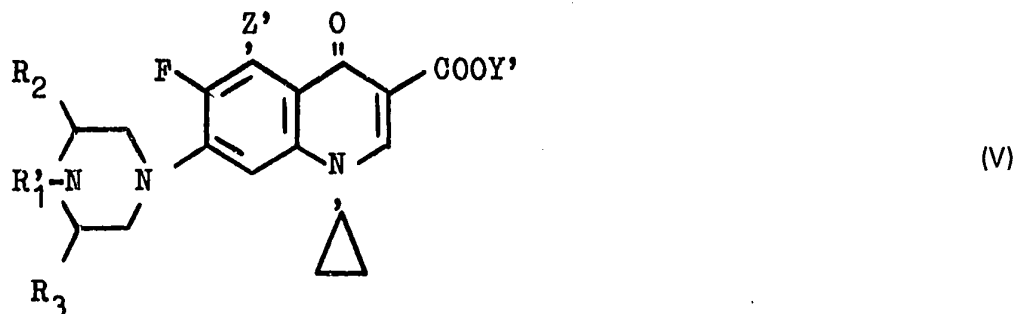


worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> die oben gegebenen Definitionen besitzen, umgesetzt wird und gewünschtenfalls die entstehende Verbindung hydrolysiert wird und gegebenenfalls die so hergestellte Verbindung in eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze überführt wird, oder  
C) zur Herstellung einer Verbindung bei der Z eine Aminogruppe bedeutet gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel



• worin X ein Halogenatom bedeutet, Y' ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet und R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die oben gegebenen Definitionen besitzen, mit Ammoniak umgesetzt und gewünschtenfalls die entstehende Verbindung hydrolysiert und gegebenenfalls die so hergestellte Verbindung in eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze überführt, oder

D) daß die Schutzgruppe einer Verbindung der Formel



worin Z' eine Aminogruppe, ein Halogenatom oder eine geschützte Aminogruppe bedeutet, R<sub>1</sub> ein Halogenatom, eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Amino-Schutzgruppe bedeutet, mit der Maßgabe, daß mindestens eine Amino-Schutzgruppe in Z' und R<sub>1</sub> vorhanden ist, Y' ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet und R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die oben gegebenen Definitionen besitzen, entfernt wird und gewünschtenfalls die entstehende Verbindung hydrolysiert wird und gegebenenfalls die so hergestellte Verbindung in ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon überführt wird, und gegebenenfalls die so hergestellte Verbindung in eine pharmazeutische Zubereitung überführt, indem die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz der Verbindung oder des Esters als aktiver Bestandteil mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger vermischt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, worin Z eine Aminogruppe bedeutet.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, worin Z ein Halogenatom bedeutet.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze hergestellt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze hergestellt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze hergestellt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze hergestellt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze hergestellt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze hergestellt wird.

#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Chinolinderivate mit sehr guter antibakterieller Aktivität und ein Verfahren zur Herstellung eines antibakteriellen Mittels, welches ein solches Chinolinderivat enthält.

## Charakteristik des bekannten Standes der Technik

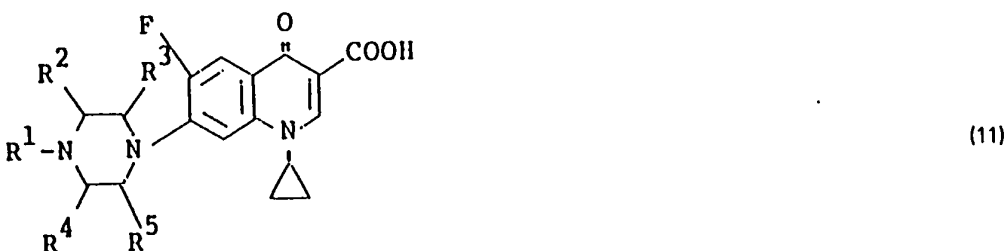
Die bekannten Lösungen, die pharmakologisch wirksame Verbindungen auf diesem Gebiet betreffen, werden im folgenden kurz erläutert.

In der EP-A-78362 und der entsprechenden JA-OS 74667/1983 werden 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperazinyl-chinolin-3-carbonsäuren der folgenden Formel (10)



worin R H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> oder HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- bedeutet, und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze und Hydrate beschrieben.

In der EP-A-113093 und der entsprechenden japanischen offengelegten Patentanmeldung 130880/1984 werden Verbindungen der folgenden Formel (11)



worin R<sup>1</sup> H oder eine gegebenenfalls OH-substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder unterschiedlich sind und je eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Substituenten R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup> eine Alkylgruppe bedeutet, ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze, die Alkali- oder Erdalkalimetallsalze oder Hydrate beschrieben.

Die Verbindungen der Formeln (10) und (11) besitzen an der 5-Stellung des Chinolrings, wie es aus diesen Formeln folgt, keinen Substituenten.

In der japanischen offengelegten Patentanmeldung 174367/1983 (deren Abstract in Derwent's World Patent Index, Accession No. 83-823272 aufgeführt wird) werden Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel (12)



worin R H oder eine Niedrigalkylgruppe bedeutet, beschrieben.

In der EP-A-172651 und der entsprechenden japanischen offengelegten Patentanmeldung 43186/1986 werden Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel (13)



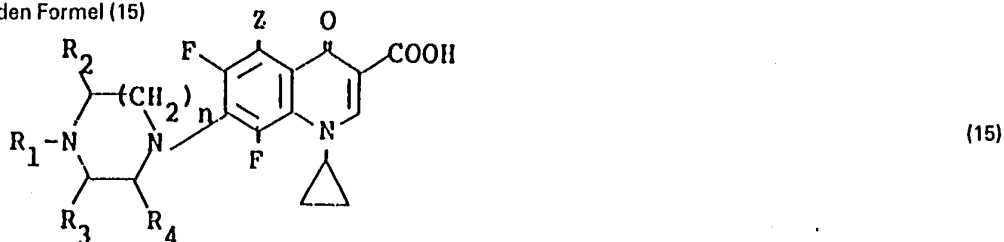
worin Z eine spezifische Pyrrolidinylgruppe oder eine Spiroaminogruppe, X CH, CF oder N, R<sub>1</sub> H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder ein Kation und R<sub>2</sub> C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Vinyl, Haloalkyl oder C<sub>2-4</sub>-Hydroxyalkyl oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl bedeuten, beschrieben. In diesen Patentpublikationen werden jedoch Verbindungen der Formel (13), worin Z eine Piperazinylgruppe bedeutet, nicht beschrieben.

In der EP-A-202 763 und ihrer entsprechenden japanischen offengelegten Patentanmeldung 243077/1987 werden Verbindungen der folgenden Formel (14)



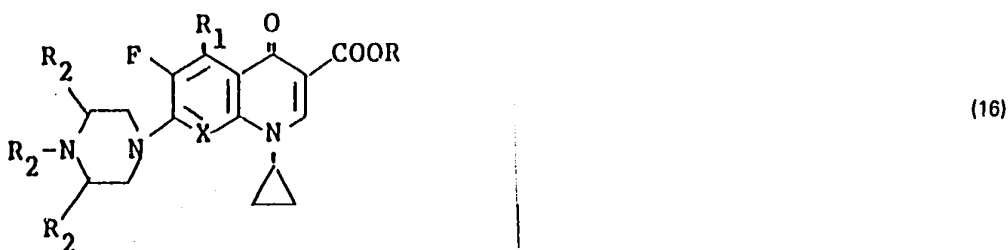
worin Z eine spezifische Pyrrolidinylgruppe oder eine Spiroaminogruppe ist, X CF oder N bedeutet und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die bei Formel (13) gegebenen Definitionen besitzen, beschrieben. In diesen Patentpublikationen werden weder Verbindungen der Formel (14), worin Z eine Piperazinylgruppe bedeutet, beschrieben, noch werden sie nahegelegt.

In der EP-A-221 463 und ihrer entsprechenden japanischen offengelegten Patentanmeldung 277362/1987 werden Verbindungen der folgenden Formel (15)



worin Z eine Aminogruppe oder ein Halogenatom, R<sub>1</sub> H, CH<sub>3</sub> oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> H, CH<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>F bedeuten, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und je H oder CH<sub>3</sub> bedeuten und n 1 oder 2 bedeutet, und ihre pharmazeutisch annehmbaren Ester oder Salze beschrieben.

In der EP-A-226 961 und ihrer entsprechenden japanischen offengelegten Patentanmeldung 187459/1987 werden Verbindungen der folgenden Formel (16)



worin R H, ein Kation oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl, R<sub>1</sub> Amino, HO oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, X CH, CBr, CCl, CF, CCF<sub>3</sub> oder N bedeuten und die drei Substituenten R<sub>2</sub> unabhängig H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeuten, beschrieben. Jedoch werden in den Beispielen dieser Patentpublikationen nur zwei Verbindungen, worin R<sub>1</sub> Amino und X CF bedeuten, eine Verbindung, worin R<sub>1</sub> Amino und X CCl bedeuten, und eine Verbindung, worin R<sub>1</sub> OH und X CF bedeuten, beschrieben. Die Herstellung, die Eigenschaften und die antibakteriellen Aktivitäten von anderen Verbindungen, die unter die obige Formel fallen, werden in diesen Patentpublikationen nicht mit spezifischen Worten beschrieben.

In der US-Patentschrift 4 668 680 (die aufgrund der US-Patentanmeldung S/N 808 122 erteilt wurde, eine der beiden Prioritätsanmeldungen der obenerwähnten EP-A-226 961 und der japanischen offengelegten Patentanmeldung 187459/1987) beansprucht nur zwei Verbindungen der Formel (16), worin R<sub>1</sub> Amino und X CF bedeuten, aufgrund der Offenbarung in den spezifischen Ausführungsbeispielen.

### Ziel der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt das Ziel zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von neuen Chinolinderivaten der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Ester und Salze zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß soll ein Verfahren zur Herstellung neuer Chinolinderivate (I) und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Ester und Salze zur Verfügung gestellt werden, die ausgezeichnete antibakterielle Aktivität in vitro und in vivo gegenüber sowohl grampositiven als auch gramnegativen Bakterien aufweisen.

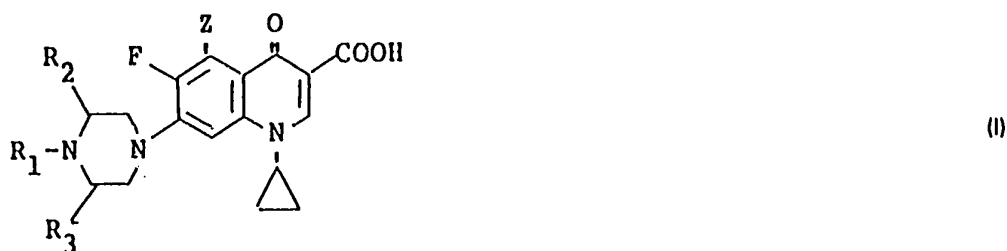
Erfindungsgemäß sollen weiterhin Verbindungen zur Verfügung gestellt werden, die ein breites antibakterielles Spektrum aufweisen und eine ausgezeichnete Aktivität gegenüber dem Genus Mycoplasma als auch dem Genus Chlamydia zeigen.

Erfindungsgemäß soll ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen (I) und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Ester und Salze zur Verfügung gestellt werden, die ausgezeichnete Eigenschaften als Pharmazeutika, wie eine sehr hohe Wasserlöslichkeit und gute Lichtstabilität in wässrigen Lösungen sowie eine gute Urinausscheidung, aufweisen.

Erfindungsgemäß soll weiterhin ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate zur Verfügung gestellt werden, die eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Ester oder Salze enthalten.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Chinolinderivaten der folgenden Formel



worin Z eine Aminogruppe oder ein Halogenatom bedeutet und R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder unterschiedlich sind und je ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder einem ihrer Ester oder einem Salz des Derivats oder des Esters.

In der obigen Formel (I) bedeutet Z eine Aminogruppe und ein Halogenatom. Beispiele für ein Halogenatom sind Fluor und Chlor, und Fluor ist besonders bevorzugt.

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> sind gleich oder unterschiedlich und bedeuten je ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen. Die Alkylgruppe kann linear oder verzweigt sein, und sie kann beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec.-Butyl, Isobutyl, t-Butyl oder Pentyl sein.

Die Verbindung der Formel (I), ihr Ester und die Salze von diesen werden im allgemeinen als erfindungsgemäße bzw. erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen bezeichnet.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können als Hydrate vorliegen. Diese Hydrate werden ebenfalls von den erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen mit umfaßt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind solche, die asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen (beispielsweise, wenn R<sub>2</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in der Formel (I) bedeutet, das Kohlenstoffatom, an das die Alkylgruppe gebunden ist), und sie existieren daher in optisch aktiven Formen. Sie umfassen somit die D-Isomeren, die L-Isomeren und ihre Gemische.

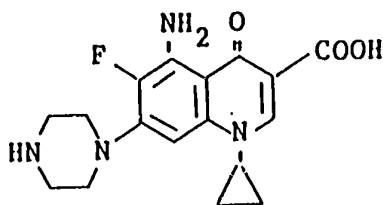
Einige der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen eine Vielzahl asymmetrischer Kohlenstoffatome (beispielsweise, wenn sowohl R<sub>2</sub> als auch R<sub>3</sub> Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, die beiden Kohlenstoffatome, an die R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gebunden sind), und sie können daher als Stereoisomere mit unterschiedlichen Konfigurationen vorliegen. Diese Stereoisomeren und ihre Gemische sind ebenfalls erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen.

Die Ester der Verbindungen der Formel (I) sind beispielsweise aliphatische Ester, insbesondere Niedrigalkylester mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie die Methyl- und Ethylester; und Ester, deren Alkohol-Gruppierungen sich in vivo leicht abspalten lassen und die in die Verbindungen (I) überführt werden können, beispielsweise die Acetoxymethylester, Pivaloyloxymethylester, Ethoxycarbonyloxyethylester, Cholinester, Aminoethylester (wie die Dimethylaminoethylester oder Piperidinoethylester), 5-Indanylester, Phthalidylester und Hydroxyalkylester (wie die 2-Hydroxyethylester und 2,3-Dihydroxypropylester).

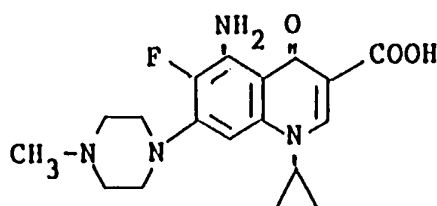
Das Salz der Verbindung der Formel (I) oder das Salz ihres Esters soll ein Salz sein, welches zwischen der Verbindung der Formel (I) oder ihrem Ester mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder einer Base gebildet wird.

Beispiele für Salze sind Salze der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Ester mit anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure und Phosphorsäure; mit organischen Säuren, wie Essigsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Methansulfonsäure, Maleinsäure, Malonsäure und Gluconsäure; mit sauren Aminosäuren, wie Asparaginsäure und Glutaminsäure; mit Metallen, wie Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Zink und Silber; mit organischen Basen, wie Dimethylamin, Triethylamin, Dicyclohexylamin und Benzylamin; und mit basischen Aminosäuren, wie Lysin und Arginin.

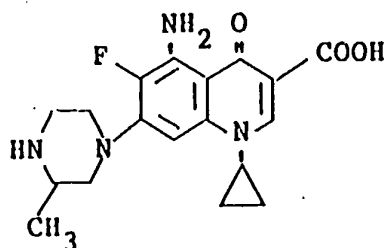
Beispiele für erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen umfassen die folgenden Verbindungen.  
5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure der Formel:



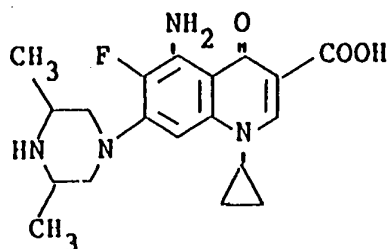
5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure der Formel:



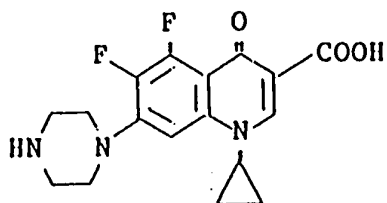
5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure der Formel:



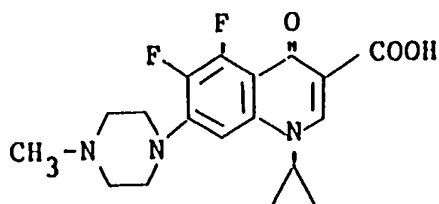
5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure der Formel:



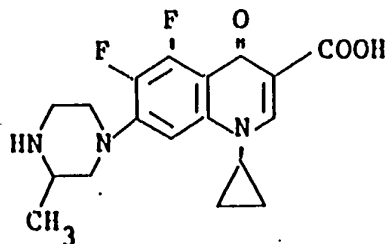
1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure der Formel:



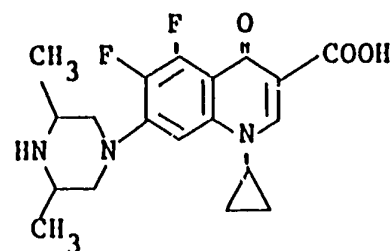
1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure der Formel:



1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure der Formel:



1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure der Formel:



Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen zeigen bei in-vitro-Tests eine ausgezeichnete antibakterielle Aktivität und ein breites antibakterielles Spektrum. Sie sind sehr stark wirksam nicht nur gegenüber gramnegativen Bakterien, die *Pseudomonas aeruginosa* und den Genus *Serratia* enthalten, sondern ebenfalls gegenüber grampositiven Bakterien, die *Streptococci* und *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus* enthalten, bei denen die bekannten antibakteriellen Mittel des Chinolon-Typs eine relativ niedrige Aktivität besitzen. Weiterhin sind sie hochwirksam gegenüber Glucose-Nichtfermentern, Anaeroben und den Genera *Mycoplasma*, *Chlamydia* und *Mycobacterium*, für die sehr wenige wirksame Arzneimittel existieren.



Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen zeigen eine ausgezeichnete Schutzwirkung in vivo bei topischen oder systemischen Infektionen, die durch verschiedene Bakterien hervorgerufen werden, und eine niedrige Toxizität bei den allgemeinen Toxizitätstests bei Tieren.

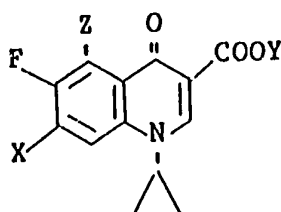
Weiterhin zeigen diese Verbindungen eine gute Wasserlöslichkeit und gute Photostabilität in wäßrigen Lösungen sowie eine gute Urinausscheidung, die wichtige Eigenschaften für injizierbare Formen sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher als antibakterielle Mittel, die oral oder durch Injektion verabreicht werden, nützlich.

Die Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden im folgenden näher erläutert.

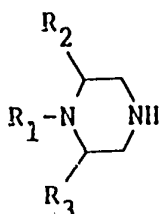
#### A. Substitutionsreaktion mit Piperazinderivaten

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können durch Umsetzung einer Verbindung, dargestellt durch die folgende allgemeine Formel



(II)

worin Z eine Aminogruppe oder ein Halogenatom bedeutet, X ein Halogenatom bedeutet und Y ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Diacyloxyborylgruppe oder eine Difluorborylgruppe bedeutet, mit einem Piperazinderivat der folgenden allgemeinen Formel



(III)

worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die oben gegebenen Definitionen besitzen, hergestellt werden.

Diese Reaktion kann durch Rühren der Ausgangsverbindungen (II) und (III) bei 10 bis 180°C während 10 Minuten bis 24 Stunden in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden. Beispiele für inerte Lösungsmittel sind Alkohole, wie Ethanol, Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran und 1,2-Dimethoxyethan, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Pyridin und Wasser.

Die obige Reaktion wird bevorzugt in Anwesenheit eines Säureakzeptors durchgeführt, wobei die Ausgangsverbindung der Formel (II) in einer äquivalenten oder etwas überschüssigen Menge, bezogen auf die Ausgangsverbindung (III), verwendet wird. Gewünschtenfalls kann die Ausgangsverbindung (III) im Überschuß verwendet werden, wobei sie gleichzeitig als Säureakzeptor dient. Beispiele für Säureakzeptoren sind Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Triethylamin, Diisopropylethylamin, 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-undecen-7 (DBU) und Pyridin.

Die Ausgangsverbindung (II), die bei dieser Reaktion verwendet wird, kann gewünschtenfalls in Form eines mit Bor chelatierten Derivats (Verbindung, worin Y eine Diacyloxyboryl- oder Difluorborylgruppe bedeutet) verwendet werden, und nach der Reaktion wird das Produkt (Chelatverbindung) unter Bildung der erfindungsgemäß hergestellten Verbindung zersetzt.

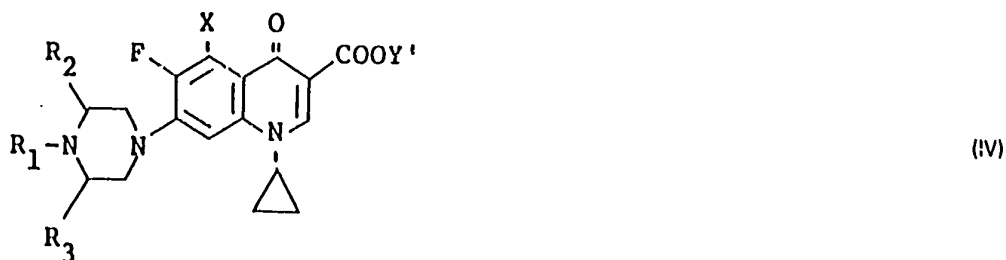
Die Zersetzungsreaktion kann durch Behandlung der Chelatverbindung mit einer Säure oder einer Base in einem Lösungsmittel durchgeführt werden. Beispiele für eine Säure sind Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure und p-Toluolsulfonsäure. Beispiele für die Base sind Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und Triethylamin. Die Lösungsmittel sind nicht besonders beschränkt, aber vorzugsweise ist Wasser oder sind Wasser enthaltende Lösungsmittel bevorzugt. Die Reaktionstemperatur beträgt 10 bis 150°C.

Die Ausgangsverbindungen (II) und/oder (III), die bei dieser Reaktion verwendet werden, können, wenn möglich, in Form mittels einer Schutzgruppe geschützter Derivate verwendet werden, wie es bei der Reaktion C im folgenden beschrieben wird, und nach der Reaktion kann die Schutzgruppe in an sich bekannter Weise entfernt werden.

Die Ausgangsverbindung (II) kann nach den Verfahren hergestellt werden, wie sie in den Bezugsbeispielen 1 bis 3 beschrieben werden, oder nach Verfahren, die diesen im wesentlichen entsprechen.

**B. Aminierungsreaktion**

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können für die Umsetzung einer Carbonsäure der folgenden allgemeinen Formel



worin X ein Halogenatom, Y' ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten und R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die oben gegebenen Definitionen besitzen, mit Ammoniak hergestellt werden.

Diese Reaktion kann durch Behandlung der Ausgangsverbindung (IV) mit Ammoniak während 1 bis 50 Stunden bei einer Temperatur von 50 bis 150°C in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise einem Alkohol, wie Ethanol, Pyridin, Dimethylformamid oder Wasser, bevorzugt in einem verschlossenen Rohr, durchgeführt werden.

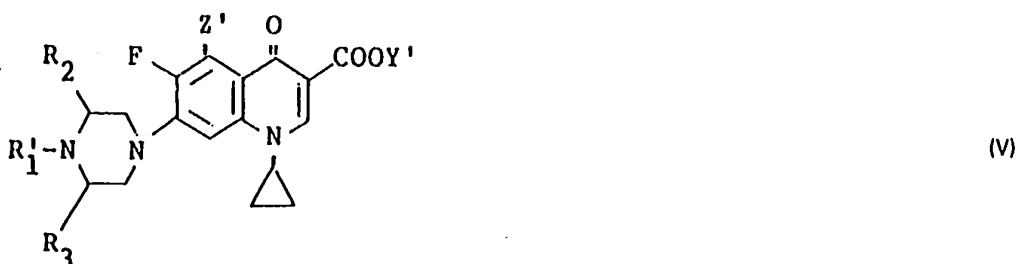
Diese Reaktion wird in Anwesenheit eines Säureakzeptors unter Verwendung von Ammoniak in einer Menge, die äquivalent oder etwas darüber liegt, bezogen auf die Ausgangsverbindung (IV), durchgeführt werden. Zweckdienlich wird Ammoniak im Überschuß verwendet, so daß es ebenfalls als Säureakzeptor dient. Anstelle von Ammoniak kann ein Salz, wie Ammoniumacetat, ebenfalls verwendet werden.

Die bei dieser Reaktion verwendete Ausgangsverbindung (IV) kann, wenn möglich, in einer mit einer Schutzgruppe geschützten Form, wie im folgenden bei der Reaktion C beschrieben, verwendet werden, und nach der Reaktion kann die Schutzgruppe in an sich bekannter Weise abgespalten werden.

Die Ausgangsverbindung (IV) ist neu und kann gemäß der obigen Reaktion A hergestellt werden.

**C. Entfernung von Amino-Schutzgruppen**

Die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung kann durch Entfernung einer Schutzgruppe hergestellt werden, indem man eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel



worin Z' eine Aminogruppe, ein Halogenatom oder eine geschützte Aminogruppe, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Amino-Schutzgruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß mindestens eine Amino-Schutzgruppe in Z' und R<sub>1</sub> vorhanden ist, und R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und Y' die oben gegebenen Definition besitzen, durch Solvolyse (ebenfalls Hydrolyse) oder Reduktion hergestellt werden.

Die Schutzgruppe kann eine Schutzgruppe sein, die ohne Zerstörung der Struktur der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen, die bei der Reaktion gebildet werden, entfernt werden kann. Gruppen, welche üblicherweise als Schutzgruppen für eine Aminogruppe auf dem Chemiegebiet der Peptide, Aminosucker, Nucleinsäuren oder β-Lactamverbindungen verwendet werden, können bei der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

Die Amino-Schutzgruppen können durch Solvolyse (einschließlich Hydrolyse) oder Reduktion, abhängig von den Eigenschaften der Schutzgruppen, abgespalten werden.

Spezifische Beispiele für Schutzgruppen, die durch Solvolyse entfernt werden können, sind Acylgruppen, wie Formyl, Acetyl und Trifluoracetyl; substituierte oder unsubstituierte Alkoxycarbonylgruppen, wie Ethoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl und β-(p-Toluolsulfonyl)-ethoxycarbonyl; eine Tri-ylgruppe, eine Trimethylsilylgruppe, eine α-Nitrophenylsulfonylgruppe; eine Diphenylphosphinylgruppe; und eine Tetrahydropyranylgruppe.

Diese Reaktion wird in einem Lösungsmittel bei 0 bis 150°C in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Katalysators, wie einer Säure oder einer Base, durchgeführt.

Beispiele für eine Säure sind anorganische Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure; organische Säuren, wie Essigsäure, Trifluoressigsäure, Ameisensäure und Toluolsulfonsäure; Lewis-Säuren, wie Bortribromid und Aluminiumchlorid. Beispiele für eine Base sind die Hydroxide, wie Natriumhydroxid und Bariumhydroxid; die Carbonate, wie Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat; Alkalimetallalkoxide, wie Natriummethoxid und Natriumethoxid; und Natriumacetat. Normalerweise wird Wasser als Lösungsmittel verwendet. Abhängig von der Eigenschaft der Verbindung kann auch ein anderes Lösungsmittel, wie Ethanol, Dioxan, Ethylenglykoldimethylether, Benzol oder Essigsäure, oder eine Lösungsmittelmischung, wie ein Lösungsmittel mit Wasser, verwendet werden.

Beispiele für Schutzgruppen, die durch Reduktion entfernt werden können, sind Arylsulfonylgruppen, wie p-Toluolsulfonyl; eine Methylgruppe, die durch Phenyl oder Benzoyloxy substituiert ist, wie Benzyl, Trityl oder Benzoyloxymethyl; Arylmethoxycarbonylgruppen, wie Benzoyloxycarbonyl und p-Methoxybenzoyloxycarbonyl; und Halogenethoxycarbonylgruppen, wie  $\beta,\beta,\beta$ -Trichlorethoxycarbonyl und  $\beta$ -Iodethoxycarbonyl.

Bei dieser Reaktion werden unterschiedliche Reaktionsbedingungen, abhängig von der Eigenschaft der Schutzgruppe, die entfernt werden soll, verwendet. Beispielsweise kann sie durch Behandlung der Verbindung mit einem Wasserstoffstrom in einem inerten Lösungsmittel bei 10 bis 60°C in Anwesenheit eines Katalysators, wie Platin, Palladium oder Raney-Nickel (katalytische Reduktion), oder durch Behandlung der Verbindung mit metallischem Natrium in flüssigem Ammoniak normalerweise bei –50 bis –20°C oder durch Behandlung mit einem Metall, wie Zink in Essigsäure oder in einem Alkohol, wie Methanol, durchgeführt werden. Beispiele des Lösungsmittels bei der katalytischen Reduktion sind Ethylenglykoldimethylether, Dioxan, Dimethylformamid, Ethanol, Ethylacetat und Essigsäure.

Die Ausgangsverbindung (V) ist eine neue Verbindung und kann gemäß den obigen Reaktionen A und B hergestellt werden.

Wo die erfindungsgemäßen Verbindungen, die gemäß den obigen Verfahren erhalten werden, Ester sind, können sie in Verbindungen der Formel (I) durch Hydrolyse der Estergruppierung in an sich bekannter Weise überführt werden.

Gewünschtenfalls können die Verbindungen der Formel (I) in an sich bekannter Weise unter Bildung der Ester der Verbindungen der Formel (I) verestert werden.

Pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Ester können durch Behandlung der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Ester mit Säuren oder durch Behandlung der Verbindungen (I) mit Basen oder Metallsalzen hergestellt werden. Für die Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Methansulfonsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Glucuronsäure, Asparaginsäure und Glutaminsäure. Für die Salzbildung geeignete Basen oder Metallsalze sind beispielsweise Metallhydroxide, wie Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid, Metallcarbonate, wie Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat, Zinkchlorid, Zinksulfat, Zinknitrat und Silbernitrat.

Die Verbindungen, die erfindungsgemäß wie oben beschrieben hergestellt wurden, werden in an sich bekannter Weise isoliert und gereinigt, und abhängig von den Isolier- und Reinigungsbedingungen können sie in Form eines Salzes oder als freie Säure erhalten werden. Sie können ineinander umgewandelt werden, wobei die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen in den gewünschten Formen erhalten werden können.

Die Stereoisomeren der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können nach an sich bekannten Verfahren, wie durch fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie, erhalten werden. Es ist möglich, Verbindungen mit spezifischer Konfiguration gemäß den oben beschriebenen Reaktionen unter Verwendung der Ausgangsverbindungen (III) mit einer entsprechenden Konfiguration erfindungsgemäß herzustellen.

Die optisch aktiven Isomeren der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können nach an sich bekannten Verfahren getrennt werden.

Die so erhaltenen Verbindungen (I), ihre Ester oder die Salze von diesen sind alle neue Verbindungen und als antibakterielle Mittel wertvoll, da sie eine sehr hohe antibakterielle Aktivität aufweisen. Die Verbindungen (I) und ihre Salze können nicht nur als Arzneimittel für Menschen und Tiere, sondern ebenfalls als Fisch-Arzneimittel, landwirtschaftliche Chemikalien und Nahrungsmittel-Konservierungsmittel verwendet werden. Die Ester der Verbindungen (I) sind natürlich als Ausgangsmaterialien für die Synthese der Verbindungen (I) wertvoll. Wenn die Ester leicht in die Verbindungen (I) in vivo überführt werden können, können sie eine äquivalente Wirkung zeigen und sind ebenfalls als antibakterielle Mittel nützlich.

Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen (I), worin Z ein Halogenatom bedeutet, sind ebenfalls nützlich, da sie antibakterielle Aktivität aufweisen. Sie sind ebenfalls als Ausgangsmaterialien für die Verbindungen (I), worin Z eine Aminogruppe bedeutet, nützlich.

Wenn die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen als antibakterielle Mittel für Menschen verwendet werden, ist es empfehlenswert, daß sie in einer Dosis von 5 mg bis 5 g pro Tag einmal oder mehrere Male täglich verabreicht werden, obgleich die Dosis, abhängig von dem Alter, dem Körpergewicht und dem Symptom des Patienten, dem Verabreichungsweg usw., variieren kann. Die Verbindungen können oral oder parenteral verabreicht werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können, so wie sie erhalten werden, in Pulverform verabreicht werden, sie können aber auch, wie es üblich ist, in Form eines pharmazeutischen Präparats zusammen mit den pharmazeutisch annehmbaren Adjuvantien verabreicht werden. Spezifische Beispiele für pharmazeutische Präparationen sind Tabletten, Lösungen, Kapseln, Granulate, feine Granulate, Pellets, Pulver, Sirupe, Injektionen und Salben. Diese pharmazeutischen Präparate werden nach per se bekannten Verfahren hergestellt. Adjuvantien für die orale Verabreichung sind die, die normalerweise auf dem Gebiet bei der Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden und die nicht mit den erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen reagieren, wie Stärke, Mannit, kristalline Cellulose, CMC Na, Wasser, Ethanol usw. Adjuvantien für die Injektion sind die, die normalerweise auf dem Injektionsgebiet verwendet werden, wie Wasser, isotonische Natriumchloridlösung, Glucoselösung und Transfusionslösung.

Die obigen flüssigen Präparate und Salben können ebenfalls für lokale Behandlungen in der Ohr-, Nasen-, Rachen- oder Augentherapie verwendet werden.

#### Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele erläutern das erfindungsgemäße Verfahren.

#### Bezugsbeispiel 1

1-Cyclopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: --

(1) 38,8 g 2,3,4,6-Tetrafluorbenzoesäure, eine bekannte Verbindung, wird mit Thionylchlorid behandelt, wobei 36 g 2,3,4,6-Tetrafluorbenzoylchlorid als Öl erhalten werden.

Siedepunkt: 87 bis 89°C (36 mmHg).

(2) Die entstehende Verbindung (36 g) wird mit Natriumdiethylmalonat in wasserfreiem Toluol umgesetzt, wobei Diethyl-2,3,4,6-tetrafluorbenzoylmalonat als Öl erhalten wird. Wasser und eine katalytische Menge von p-Toluolsulfonsäure werden zugegeben, und das Gemisch wird am Rückfluß 2,5 Stunden erhitzt, wobei 28,4 g 2,3,4,6-Tetrafluorbenzoylacetat als Öl erhalten werden.

Siedepunkt: 103 bis 104°C (3 mmHg).

(3) Die entstehende Verbindung (28,4 g) wird mit Ethylorthoformiat und Essigsäureanhydrid behandelt, wobei sie in Ethyl-3-ethoxy-2-(2',3',4',6'-tetrafluorbenzoyl)acrylat überführt wird, und diese Verbindung wird dann mit Cyclopropylamin behandelt, wobei 32,8 g Ethyl-3-cyclopropyl-amino-2-(2',3',4',6'-tetrafluorbenzoyl)acrylat, Fp.: 107 bis 108°C, erhalten werden.

(4) Ein Gemisch aus 33 g der entstehenden Verbindung, 8,85 g Kaliumfluorid und 100 ml Dimethylformamid wird bei 150 bis 160°C während 2 Stunden gerührt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Wasser (300 ml) wird zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und die Kristalle werden abfiltriert. Chloroform und Wasser werden zu den Kristallen gegeben, und zu der wäßrigen Schicht wird eine gesättigte wäßrige Lösung aus Natriumcarbonat bis zur alkalischen Reaktion gegeben. Die Chloroformschicht wird abgetrennt und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck verdampft, der Rückstand wird abgetrennt und durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei man die folgenden Verbindungen erhält:

Ethyl-1-cyclopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat (2,0 g), Fp.: 220 bis 221°C.

Ethyl-1-cyclopropyl-5,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat (27 g), Fp.: 211 bis 212°C.

(5) Ein Gemisch aus 1,54 g Ethyl-1-cyclopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat, 8 ml Eisessigsäure, 6 ml Wasser und 1 ml konzentrierter Schwefelsäure wird bei 120°C während 1,5 Stunden gerührt. Nach dem Kühlen werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und nacheinander mit Wasser und Ethanol gewaschen, wobei man 1,34 g 1-Cyclopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure als farblose Nadeln, Fp.: 295 bis 297°C (Zers.), erhält.

#### Bezugsbeispiel 2

5-Amino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: --

(1) Ein Gemisch aus 2,57 g Ethyl-1-cyclopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat, 1,8 ml Benzylamin und 180 ml Trichlorethylen wird am Rückfluß während 3 Stunden und 40 Minuten erhitzt. Wasser und 10%ige Chlorwasserstoffsäure werden zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, um die wäßrige Schicht anzusäuern. Die Trichlorethylenschicht wird abgetrennt und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei verringertem Druck eingedampft, der Rückstand wird abgetrennt und durch Silicagel-Säulenchromatographie gereinigt, wobei 2,78 g Ethyl-5-benzylamino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat, Fp.: 144 bis 145°C, erhalten werden.

(2) Die entstehende Verbindung (2,78 g) wird in 100 ml Eisessigsäure gelöst und katalytisch bei 60°C unter Verwendung von 0,2 g 5%igem Palladium-auf-Kohle als Katalysator reduziert. Nachdem die theoretische Menge an Wasserstoff absorbiert wurde, wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel bei verringertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert, wobei 2,1 g Ethyl-5-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat als farblose Nadeln, Fp.: 240 bis 241°C, erhalten werden.

(3) Ein Gemisch aus 2,09 g der entstehenden Verbindung, 8 ml Eisessigsäure, 6 ml Wasser und 1 ml konzentrierter Schwefelsäure wird bei 110°C während 1,5 Stunden gerührt. Wasser (30 ml) wird zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und nacheinander mit Wasser und Ethanol gewaschen, wobei man 1,71 g 5-Amino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure als schwach gelbe Nadeln, Fp.: über 300°C, erhält.

#### Bezugsbeispiel 3

5-Amino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: --

(1) Ein Gemisch aus 19,4 g 2,3,4,6-Tetrafluorbenzoesäure, 200 ml Dioxan und 35,3 ml Benzylamin wird am Rückfluß 3 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene bei verringertem Druck konzentriert. Wasser wird zu dem Rückstand gegeben, und Chlorwasserstoffsäure wird zur Einstellung des pH-Wertes der Lösung auf 3 zugegeben. Die Lösung wird dann mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und konzentriert. Ether und n-Hexan werden zu dem Rückstand gegeben, und die Kristalle werden abfiltriert, wobei 20,2 g 2-Benzylamino-3,4,6-trifluorbenzoesäure, Fp.: 140 bis 141°C, erhalten werden.

(2) Ein Gemisch aus 21,7 g der entstehenden Verbindung, 16,8 ml Essigsäureanhydrid und 200 ml Chloroform wird am Rückfluß 9 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit einer wäßrigen Lösung aus Natriumhydroxid mit einem pH von 9 bis 10 extrahiert. Der Extrakt wird mit Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 bis 4 eingestellt, und dann wird er mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und bei verringertem Druck konzentriert. Zu dem Rückstand wird Isopropylether gegeben, und die Kristalle, die präzipitieren, werden abfiltriert. Es werden 17,6 g 2-(N-Acetylbenzylamino)-3,4,6-trifluorbenzoesäure, Fp.: 150 bis 153°C, erhalten.

(3) Ein Gemisch aus 1,6 g der entstehenden Verbindung, 0,99 ml Triethylamin und 10 ml Toluol wird mit Eis gekühlt, und 3 ml einer Toluollösung aus 0,62 ml Ethylchlorcarbonat wird tropfenweise im Verlauf von 10 Minuten zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde gerührt, und der Niederschlag wird abfiltriert (Reaktionsgemisch A). 780 mg 92%iges Natriumethoxid werden zu der Toluollösung aus 1,67 ml Diethylmalonat gegeben, und das Gemisch wird bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Das sich bildende Ethanol wird verdampft, und das Reaktionsgemisch A wird tropfenweise bei Raumtemperatur zu dem Rückstand gegeben, und das Gemisch wird 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit einer wäßrigen Lösung aus Natriumhydroxid mit einem pH von 10 bis 11 extrahiert. Der Extrakt wird mit Chlorwasserstoffsäure bei einem pH von 3 bis 4 angesäuert und dann mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und bei verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird durch Silicagel-Chromatographie (Eluierungsmittel: Chloroform) gereinigt, wobei 2,3 g Diethyl-

3-(N-acetylbenzylamino)-3,4,6-trifluorbenzoylmalonat erhalten werden. Wasser (10ml) und 480mg p-Toluolsulfonsäure-monohydrat werden zugegeben, und das Gemisch wird am Rückfluß 1 Stunde erhitzt. Nach dem Kühlen wird das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und dann bei verringertem Druck konzentriert, wobei man 1,9g Ethyl-2-(N-acetylbenzylamino)-3,4,6-trifluorbenzoylacetat erhält.

(4) Ein Gemisch aus 1g der entstehenden Verbindung, 0,6g Essigsäureanhydrid und 0,64ml Ethylorthoformiat wird am Rückfluß 1,5 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene bei verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird in Isopropylether gelöst, und unter Eiskühlen werden 0,2ml Cyclopropylamin zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde gerührt. 10ml n-Hexan werden zu dem Reaktionsgemisch zugegeben. Die Kristalle, die ausfallen, werden abfiltriert, und es werden 993mg Ethyl-2-(N-acetyl-2'-benzylamino-3',4',6'-trifluorbenzoyl)-3-cyclopropylaminoacrylat, Fp.: 119 bis 121°C, erhalten.

(5) Die entstehende Verbindung (26,3g) wird in 150ml Tetrahydrofuran gelöst, und unter Eiskühlen werden 7,1g Kalium-t-butoxid nach und nach zugegeben, und das Gemisch wird 30 Minuten gerührt. Es wird weiter bei Raumtemperatur 1,5 Stunden gerührt. Eis-Wasser wird zugegeben, und der pH-Wert des Gemisches wird mit Chlorwasserstoffsäure auf 4 bis 5 eingestellt, und dann wird mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und dann zur Trockene bei verringertem Druck konzentriert. Ether wird zu dem Rückstand gegeben, und die Kristalle werden abfiltriert, wobei man 21,4g Ethyl-5-(N-acetylbenzylamino)-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat, Fp. 147 bis 150°C, erhält.

(6) Die entstehende Verbindung (1,0g) wird in Ethanol gelöst und katalytisch bei 50 bis 55°C unter Verwendung von Palladium-auf-Kohle als Katalysator reduziert. Der Katalysator wird abfiltriert, und das Filtrat wird zur Trockene bei verringertem Druck konzentriert. Zu dem Rückstand werden 10ml einer Lösungsmittelmischung aus konz. Schwefelsäure/Eisessigsäure/Wasser (1:8:6) gegeben, und das Gemisch wird am Rückfluß 2 Stunden erhitzt. Wasser wird zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und die Kristalle, die ausfallen, werden abfiltriert und mit Ethanol gewaschen, wobei 0,3g 5-Amino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: über 300°C, erhalten werden.

#### Bezugsbeispiel 4

5-Benzylamino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: –  
20ml eines Gemisches aus konz. Schwefelsäure, Eisessigsäure und Wasser (1:8:6) werden zu 4,4g Ethyl-5-(N-acetylbenzylamino)-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat gegeben, und das Gemisch wird am Rückfluß 6 Stunden erhitzt. Nach dem Kühlen wird Wasser zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und die Kristalle werden durch Filtration gesammelt und nacheinander mit Wasser und Ethanol gewaschen. Die Kristalle werden aus Chloroform/Ethanol umkristallisiert, wobei 3,0g 5-Benzylamino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 214 bis 216°C, erhalten werden.

#### Beispiel 1

5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: –  
Ein Gemisch aus 0,42g 5-Amino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, 0,39g wasserfreiem Piperazin und 10ml Pyridin wird am Rückfluß 2,5 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene bei verringertem Druck konzentriert, und der Rückstand wird mit Ethanol gewaschen, dann in Wasser und einer in wäßrigen Lösung aus Natriumhydroxid gelöst. Die Lösung wird mit einer 10%igen wäßrigen Lösung aus Essigsäure neutralisiert. Die ausfallenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 0,44g 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure als schwach gelbe Nadeln, Fp.: 214 bis 216°C, erhalten werden.

#### Beispiel 2

5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: –  
5-Amino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure und 1-Methylpiperazin werden auf gleiche Weise wie im Beispiel 1 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet, wobei 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 216 bis 218°C, erhalten wird.

#### Beispiel 3

5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: –  
Ein Gemisch aus 1,0g 5-Amino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, 1,18g 2-Methylpiperazin und 10ml Pyridin wird am Rückfluß 3 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird bei verringertem Druck konzentriert, und der Rückstand wird in 28%igem wäßrigen Ammoniak gelöst. Die Lösung wird mit einer 10%igen wäßrigen Lösung aus Essigsäure neutralisiert und mit Eis gekühlt. Die Kristalle werden durch Filtration gesammelt, in einer 10%igen wäßrigen Lösung aus Essigsäure gelöst, mit Aktivkohle behandelt, dann wird der pH auf 8 bis 9 mit 29%igem wäßrigen Ammoniak eingestellt, und dann wird mit Eis gekühlt. Die Kristalle werden durch Filtration gesammelt und nacheinander mit Wasser und Ethanol gewaschen, wobei 0,80g 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 181 bis 183°C, erhalten werden.

#### Beispiel 4

5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure und ihr Hydrochlorid: –

(1) Ein Gemisch aus 280mg 5-Amino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, 542mg cis-2,6-Dimethylpiperazin und 10ml Pyridin wird am Rückfluß 2,5 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wird bei verringertem Druck abgedampft. Zu dem Rückstand wird eine 1n wäßrige Lösung aus Natriumhydroxid gegeben, und das unlösliche Material wird abfiltriert. Eine 10%ige wäßrige Lösung aus Essigsäure wird zu dem Filtrat zur Einstellung seines pH-Wertes auf 8 zugegeben. Die Lösung wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Natriumsulfat getrocknet und bei verringertem Druck konzentriert. Acetonitril wird zu dem Rückstand gegeben, und das Gemisch wird mit Eis gekühlt. Die Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus wäßrigem Ammoniak umkristallisiert, wobei 250mg 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 253 bis 254°C, erhalten werden.

(2) Die entstehende Verbindung wird in einer 1 n wäßrigen Lösung aus Natriumhydroxid gelöst, und 10%ige Chlorwasserstoffsäure wird zu der Lösung, um sie anzusäuern, zugegeben. Die Kristalle, die ausfallen, werden durch Filtration gesammelt und nacheinander mit Wasser und Ethanol gewaschen, wobei 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure-hydrochlorid, Fp.: über 300°C, erhalten wird.

#### Beispiel 5

5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: -

(1) Ethyl-5-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat und cis-3,5-Dimethylpiperazin werden auf gleiche Weise wie im Beispiel 4 umgesetzt, wobei 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carboxylat erhalten wird. Es wird aus Ethylacetat umkristallisiert. Fp.: 194 bis 196°C.

(2) Ein Gemisch aus konz. Schwefelsäure, Eisessigsäure und Wasser (1:8:6) wird zu der entstehenden Verbindung gegeben, und das Gemisch wird am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird wie im Beispiel 4 beschrieben aufgearbeitet, wobei 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 253 bis 254°C, erhalten wird.

#### Beispiel 6

5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: -

(1) Ein Gemisch aus 5-Amino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, 1-Acetyl-2-methyl-piperazin und Pyridin wird am Rückfluß 5 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird bei verringertem Druck konzentriert, und der Rückstand wird in wäßrigem Ammoniak gelöst. Die Lösung wird mit einer wäßrigen Lösung aus Essigsäure neutralisiert und mit Eis gekühlt. Die Kristalle werden durch Filtration gesammelt, wobei 7-(4-Acetyl-3-methyl-1-piperazinyl)-5-amino-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure erhalten wird. Sie wird aus Ethanol/Chloroform umkristallisiert. Fp.: 269 bis 271°C.

(2) Ein Gemisch der entstehenden Verbindung, eine 10%ige wäßrige Lösung aus Natriumhydroxid und Ethanol wird am Rückfluß 12 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit einer wäßrigen Lösung aus Essigsäure neutralisiert. Die Kristalle, die ausfallen, werden durch Filtration gesammelt, wobei 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 181 bis 183°C, erhalten wird.

#### Beispiel 7

5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: -

(1) Ein Gemisch aus 3,0 g 5-Benzylamino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, 2,5 g 2-Methylpiperazin und 30 ml Pyridin wird am Rückfluß 5 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird bei verringertem Druck konzentriert. Wasser wird zu dem Rückstand gegeben, und die Lösung wird mit Essigsäure angesäuert und mit Aktivkohle behandelt. Sie wird dann mit wäßrigem Ammoniak neutralisiert. Die Kristalle, die ausfallen, werden durch Filtration gesammelt, wobei 2,9 g 5-Benzylamino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 129 bis 130°C, erhalten werden.

(2) Die entstehende Verbindung wird in einem Gemisch aus Essigsäure und Ethanol gelöst und katalytisch unter Verwendung von 5%igem Palladium-auf-Kohle als Katalysator reduziert. Der Katalysator wird abfiltriert, und das Filtrat wird bei verringertem Druck konzentriert. Wasser wird zu dem Rückstand zugegeben, und der pH-Wert der Lösung wird auf 8 mit wäßrigem Ammoniak eingestellt. Die ausfallenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt, wobei 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 181 bis 183°C, erhalten wird.

#### Beispiel 8

5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: -

(1) Ein Gemisch aus 5-Benzylamino-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, 1-Acetyl-2-methylpiperazin und Pyridin wird am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird bei verringertem Druck konzentriert, und Wasser wird zu dem Rückstand gegeben. Das Gemisch wird mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet, und Chloroform wird verdampft. Ethanol wird zu dem Rückstand zugegeben, und die Kristalle werden durch Filtration gesammelt, wobei 7-(4-Acetyl-3-methyl-1-piperazinyl)-5-benzyl-amino-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure erhalten wird. Sie wird aus Ethanol/Diisopropylether umkristallisiert. Fp.: 235 bis 236°C.

(2) Die entstehende Verbindung wird katalytisch wie im Beispiel 7 (2) reduziert und dann wie im Beispiel 6 (2) hydrolysiert, wobei 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 181 bis 183°C, erhalten wird.

#### Beispiel 9

1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: -

(1) Ein Gemisch aus 0,41 g Borsäure und 5 ml Essigsäureanhydrid wird bei 80°C 1,5 Stunden erhitzt, und 1,25 g 1-Cyclopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure werden zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden am Rückfluß erhitzt und bei verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Chloroform/Ethylacetat umkristallisiert, wobei 1,62 g 1-Cyclopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure-B(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-chelate, Fp.: über 300°C, erhalten werden.

(2) Ein Gemisch aus 411 mg der entstehenden Verbindung, 0,11 ml 1-Methylpiperazin, 0,17 ml Triethylamin und 4 ml Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt, und das Reaktionsgemisch wird zur Trockene bei verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 2 ml Aceton gelöst, und 1,5 ml konz. Chlorwasserstoffsäure werden zugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene bei verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, mit einer 1 n wäßrigen Lösung aus Natriumhydroxid neutralisiert und dann mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wird bei verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Ethylacetat umkristallisiert, wobei 320 mg 1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 253 bis 255°C (Zers.), erhalten werden.

#### Beispiel 10

1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: -

(1) Ein Gemisch aus 1-Cyclopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure-B(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-chelat, 1-Formylpiperazin, Triethylamin und Ethanol wird bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird wie im Beispiel 9 (2) behandelt, wobei 1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(4-formyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 297 bis 299°C (Zers.), erhalten wird.

(2) Ein Gemisch aus 120 mg der entstehenden Verbindung und 5 ml 20%iger Chlorwasserstoffsäure wird bei 100 bis 120°C 1,5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene bei verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Die Lösung wird mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Die sich abscheidenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 80 mg 1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: über 300°C, erhalten werden.

#### Beispiel 11

1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: -

Ein Gemisch aus 1-Cyclopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure-B(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-chelat, 2-Methylpiperazin, Triethylamin und Dimethylsulfoxid wird bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt. Wasser wird zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und die Kristalle, die ausfallen, werden durch Filtration gesammelt. Eine 1 n wäßrige Lösung aus Natriumhydroxid wird zugegeben, und das Gemisch wird bei 80°C 10 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Essigsäure neutralisiert, und die Kristalle, die sich abscheiden, werden durch Filtration gesammelt, wobei 1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure erhalten wird.

#### Beispiel 12

1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: -

0,32 g 1-Cyclopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure-B(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-chelat werden in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Während die Lösung unter Eiskühlung gerührt wird, wird eine Lösung aus 89 mg cis-2,6-Dimethylpiperazin und 0,13 ml Triethylamin in 2 ml Dimethylformamid zu der Lösung gegeben, und das Gemisch wird 30 Minuten gerührt. Das Gemisch wird dann bei Raumtemperatur 40 Minuten gerührt, und 3 ml konz. Chlorwasserstoffsäure werden zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Kristalle werden durch Filtration gesammelt und in einer 10%igen wäßrigen Lösung aus Essigsäure gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird auf 8 mit einer 1 n wäßrigen Lösung von Natriumhydroxid eingestellt. Nach dem Kühlen mit Eis werden die Kristalle durch Filtration gesammelt. Die Kristalle werden in einer 1 n wäßrigen Lösung aus Natriumhydroxid gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit einer 10%igen wäßrigen Lösung aus Essigsäure auf 8 eingestellt, und die Lösung wird mit Eis gekühlt. Die Kristalle werden durch Filtration gesammelt und mit Wasser gewaschen, wobei 80 mg 1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 259 bis 260°C, erhalten werden.

#### Beispiel 13

5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: -

1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure und 28%iges wäßriges Ammoniak werden bei 100°C 48 Stunden in einem verschlossenen Rohr erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene bei verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in einer 1 n wäßrigen Lösung aus Natriumhydroxid gelöst und mit einer 10%igen wäßrigen Lösung aus Essigsäure neutralisiert. Die Kristalle, die sich abscheiden, werden durch Filtration gesammelt, wobei 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 214 bis 216°C, erhalten wird.

#### Beispiel 14

4-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: -

In einem verschlossenen Rohr wird 1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure mit Ammoniak/Ethanol, wie in Beispiel 13 beschrieben, aminiert, wobei 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 216 bis 218°C, erhalten wird.

#### Beispiel 15

5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: -

In einem verschlossenen Rohr wird 1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure mit Ammoniak/Dimethylformamid, wie in Beispiel 13 beschrieben, aminiert, wobei 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 181 bis 183°C, erhalten wird.

#### Beispiel 16

5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: -

In einem verschlossenen Rohr werden 1-Cyclopropyl-5,6-difluor-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure und 28%iges wäßriges Ammoniak bei 100°C 48 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird bei verringertem Druck konzentriert. Eine 1 n wäßrige Lösung Natriumhydroxid wird zu dem Rückstand gegeben, und das unlösliche Material wird abfiltriert. Eine 10%ige wäßrige Lösung aus Essigsäure wird zu dem Filtrat zur Einstellung ihres pH-Wertes auf 8 zugegeben, und sie wird dann mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und konzentriert. Acetonitril wird zu dem Rückstand gegeben, und das Gemisch wird mit Eis gekühlt. Die Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus wäßrigem Ammoniak umkristallisiert, wobei 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 253 bis 254°C, erhalten wird.

**Beispiel 17**

5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure: –

(1) In einem verschlossenen Rohr wird 7-(4-Acetyl-3-methyl-1-piperazinyl)-1-cyclopropyl-5,6-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, wie in Beispiel 13 beschrieben, aminiert, wobei 7-(4-Acetyl-3-methyl-1-piperazinyl)-5-amino-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 269 bis 271°C, erhalten wird.

(2) Die entstehende Verbindung wird wie in Beispiel 6 (2) hydrolysiert, wobei 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure, Fp.: 181 bis 183°C, erhalten wird.

Die Beispiele 18 bis 20 erläutern die Herstellung pharmazeutischer Präparate, die die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen als aktive Bestandteile enthalten.

**Beispiel 18**

Erfindungsgemäß hergestellte Verbindung	250 g
Stärke	50 g
Lactose	35 g
Talk	15 g

Die obigen Komponenten werden mit Ethanol vermischt und granuliert und in 1000 Kapseln nach an sich bekannten Verfahren eingefüllt.

**Beispiel 19**

Erfindungsgemäß hergestellte Verbindung	250 g
Stärke	54 g
Calciumcarboxymethylcellulose	40 g
mikrokristalline Cellulose	50 g
Magnesiumstearat	6 g

Die obigen Komponenten werden mit Ethanol vermischt und granuliert und zu Tabletten in an sich bekannter Weise verarbeitet. Es werden 1000 Tabletten mit je 400 mg Gewicht hergestellt.

**Beispiel 20**

Erfindungsgemäß hergestellte Verbindung	50 g
Milchsäure	120 g

Die obigen Komponenten werden in destilliertem Wasser, das ausreicht, 10 l Lösung zu ergeben, gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit einer wässrigen Natriumhydroxidlösung auf etwa 4 eingestellt, und dann wird sie in Ampullen (10 ml) unter Herstellung einer injizierbaren Lösung abgefüllt.

Die chemotherapeutischen Aktivitäten und einige andere Eigenschaften der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind in den folgenden Beispielen 21 bis 26 angegeben. Die geprüften Verbindungen sind:

Verbindung 1: 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure;

Verbindung 2: 5-Amino-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure;

Verbindung A: 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure-anhydrid (Cyprofloxacin);

Verbindung B: 5-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure.

**Beispiel 21**

Die antibakterielle Aktivität in vitro wird in Tabelle I angegeben. Die Zahlen in der Tabelle zeigen die minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) (µg/ml), berechnet für die freie Base. Die minimale Hemmkonzentration wird gemäß dem zweifachen Agar-Verdünnungsverfahren bestimmt, welches von der Japan Society of Chemotherapy (Chemotherapy, 29 [1], 76 [1981]) unter Verwendung von Mueller-Hinton-Agar empfohlen wird. Eine Öse voll einer Übernacht-Kultur der Testorganismen in Mueller-Hinton-Brühe wird zum Inokulieren von 10-ml-Arzneimittel-enthaltenden-Agar-Schichten in Petrischalen verwendet. Das Bakterien-Impfgut enthält ungefähr  $10^6$  koloniebildende Einheiten. Das Bakterien-Wachstum wird nach 20 Stunden Inkubationszeit bei 37°C beobachtet. Die MIC wird als die niedrigste Arzneimittelkonzentration, die ein sichtbares Bakterien-Wachstum verhindert, definiert.



**TABELLE I**  
Antibakterielle in vitro-Aktivität

Stämme	Verbindungen	1	2	A	B
	<i>S. aureus</i> 209 JC-1	0,025	0,1	0,1	0,05
	<i>S. aureus</i> Terajima	0,05	0,05	0,1	0,025
	<i>S. aureus</i> Nr. 80	0,05	0,025	0,39	0,05
	<i>S. epidermidis</i> Nr. 8	0,025	0,1	0,1	0,05
	<i>S. pyogenes</i> Cook	0,2	0,39	0,2	0,2
	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0,0063	0,025	0,0063	0,0063
	<i>E. coli</i> P-5101	0,0063	0,025	0,0063	0,0063
	<i>S. marcescens</i> IFO 3736	0,1	0,78	0,05	0,1
	<i>P. Aeruginosa</i> 12	0,05	0,39	0,1	0,1
	<i>Flavobacterium</i> sp P-7201	0,1	0,1	0,39	0,1

**Beispiel 22**

Die in vivo-Wirksamkeit gegenüber systemischen Infektionen bei Mäusen wird in Tabelle II angegeben.

Die Verbindung werden jeweils in 0,4% Carboxymethylcellulose suspendiert. Jede der Suspensionen wird oral Mäusen, die mit jedem der Testorganismen infiziert waren, bei den im folgenden angegebenen Bedingungen verabreicht, und die mittlere wirksame Dosis ( $ED_{50}$ ) wird durch die Probit-Analyse berechnet. Die Zahlen in der Tabelle zeigen die  $ED_{50}$ -(mg/kg)-Werte, berechnet für die freie Base.

**Versuchsbedingungen:**

Mäuse: Männliche Mäuse (Std-ddY) mit einem Gewicht von etwa 20g.

**Infektion:**

*Staphylococcus aureus* 50774

Intravenöse Infektion mit  $5 \times 10^6$  Zellen pro Maus, suspendiert in Salzlösung.

*Streptococcus pneumoniae* 1 Neufeld

Intraperitoneale Infektion mit  $3 \times 10^3$  Zellen pro Maus, suspendiert in Gehirn-Herz-Infusionsbrühe.

*Streptococcus pyogenes* A65

Intraperitoneale Infektion mit  $3 \times 10^7$  Zellen pro Maus, suspendiert in Gehirn-Herz-Infusionsbrühe.

*Pseudomonas aeruginosa* 12

Intraperitoneale Infektion mit etwa  $5 \times 10^3$  Zellen pro Maus, suspendiert in Trypto-Sojabrühe mit 4% Mucin.

**Medikation:**

Viermal, unmittelbar, 6, 24 und 30 Stunden nach der Infektion für *Streptococcus pneumoniae* 1. Zweimal, unmittelbar und 6 Stunden nach der Infektion bei den anderen Organismen.

**Beobachtung:**

Während 14 Tagen für *Staphylococcus aureus* 50774 und *Streptococcus pneumoniae* 1 Neufeld.

Während 7 Tagen für die anderen Organismen.

TABELLE II

In vivo-Wirksamkeit gegenüber systemischen Infektionen bei Mäusen

Verbindung Organismus	2	A	B
<i>S. aureus</i> 50774	1,41	8,24	-
<i>S. pyogenes</i> A65	11,6	23,9	>50
<i>S. pneumoniae</i> I Neufeld	10,2	31,3	20,8
<i>P. aeruginosa</i> 12	1,98	2,78	-

## Beispiel 23

Die Antimycoplasma-Aktivität wird in Tabelle III angegeben. Die Zahlen in der Tabelle zeigen die minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) ( $\mu\text{g/ml}$ ), berechnet für die freie Base.

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) werden gemäß dem zweifachen Agar-Verdünnungsverfahren bestimmt. Die verwendeten Medien sind Chanock-Brühe und Agar (PFLD-Brühe und Agar [Difco], supplementiert mit 20%igem Pferdeserum und 10%igem frischen Hefeextrakt). Eine 2- bis 3tägige Brühe-Kultur der Organismen wird mit Chanock-Brühe bis zu einer Zelldichte bis zu etwa  $10^6$  Zellen/ml verdünnt. Eine Öse voll (etwa  $1\mu\text{m}$ ) der Organismen-Verdünnung wird auf 10-ml-Arzneimittel-enthaltenden-Chanock-Agar in Petrischalen als Fleck aufgetragen, wobei ein multipler Inokulator (Cathra International) verwendet wird. Die Petrischalen werden bei  $37^\circ\text{C}$  während 7 und 2 Tagen für *Mycoplasma pneumoniae* bzw. die anderen *Mycoplasma* spp. inkubiert. Die Inkubation erfolgte anaerob unter Verwendung des Gaspak-anaeroben-Systems (BBL) für *M. buccale*, *M. fermentans*, *M. hominis*, *M. orale* und *M. salivarium* und aerob für die anderen *Mycoplasma* spp. Die MIC wurde als die niedrigste Konzentration der Verbindung definiert, bei der kein Wachstum der Organismen festgestellt wurde.

TABELLE III

Antimycoplasma-Aktivität

Verbindung Organismus	1	2	A
<i>M. pneumoniae</i> Mac	0,1	0,1	0,78
<i>A. laidlawii</i> PG-8	0,1	0,05	0,39
<i>M. arginini</i> G-230	0,1	0,05	0,39
<i>M. buccale</i> CH-20249	0,1	0,05	0,39
<i>M. fermentans</i> PG-18	0,1	0,025	0,2
<i>M. hominis</i> PG-21	0,39	0,1	1,56
<i>M. orale</i> CH-19299	0,39	0,39	1,56
<i>M. salivarium</i> PG-20	1,56	0,39	3,13
<i>M. hyorhinis</i> BST-7	0,1	0,05	0,39

#### Beispiel 24

Die Antichlamydia-Aktivität wird in Tabelle IV angegeben. Die Zahlen in der Tabelle zeigen die minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) ( $\mu\text{g/ml}$ ), berechnet für die freie Base.

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) werden wie folgt bestimmt. McCoy-Zellen werden frisch in Eagle's-minimumwesentlichem-Medium (EMEM) (Flow), supplementiert mit 4%igem fötalen Rinderserum und 0,03% L-Glutamin, kultiviert. Die Zellen werden mit Trypsin behandelt und in dem gleichen Kulturmedium bei einer Zellkonzentration von  $1-2 \times 10^5$  Zellen/ml suspendiert. 1 ml der Zellsuspension wird in Kunststoffrohre mit flachem Boden (14 mm Durchmesser), die einen Steckdeckel (12 mm Durchmesser) enthalten, pipettiert. Die Rohre werden in 5%  $\text{CO}_2$ -Luft bei  $36^\circ\text{C}$  20 Stunden inkubiert.  $\frac{1}{2}$  ml der Chlamydia-Suspension (etwa  $1-4 \times 10^3$  Einheiten, welche einen Einschlusskörper bilden) wird in jedes Rohr gegeben, das dann bei  $1500 \times g$  während 60 Minuten zentrifugiert wird. Die Rohre werden 1 Stunde bei  $36^\circ\text{C}$  inkubiert. Das Medium wird mit 1 ml EMEM, supplementiert mit 8%igem fötalen Rinderserum, 0,03% L-Glutamin,  $1 \mu\text{g/ml}$  Cycloheximid und 0,5% Glucose, welches die Arzneimittel bei unterschiedlichen Konzentrationen enthält, ausgetauscht. Nach einer weiteren Inkubation bei  $36^\circ\text{C}$  während 40 bis 48 Stunden werden die Zellen auf Deckgläsern mit Giemsa's-Lösung eingefärbt. Die eingeschlossenen Körper in den Zellen der Deckgläser werden mit einem Mikroskop in einer Vergrößerung von 200 bis 400 beobachtet. Die MIC wird als die niedrigste Arzneimittelkonzentration definiert, bei der keine eingeschlossenen Körper in allen Zellen auf dem Steckdeckel beobachtet wurden.

**TABELLE IV**  
Antichlamydia-Aktivität

Verbindung Organismus	1	2	A
C. Trachomatics G/ur 931	0,25	0,063	1
C. Trachomatics G/ur 1317	0,25	0,063	2
C. Trachomatics G/ur 1467	0,25	0,063	1
C. Trachomatics G/ur 1483	0,25	0,063	1

#### Beispiel 25

(Akute Toxizität)

Eine Suspension, welche jede der Verbindungen, hergestellt gemäß der Erfindung, in verschiedenen Konzentrationen enthält, wird oral männlichen Mäusen (ddY) bei einer Dosis von 0,1 ml pro 10 g Körpergewicht verabreicht. Die Zahl der toten Mäuse wird 7 Tage danach gezählt, und der Wert der mittleren letalen Dosis ( $\text{LD}_{50}$ , mg/kg) wird entsprechend dem Behrens-Kaerber-Verfahren bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle V aufgeführt.

**TABELLE V**  
Akute orale Toxizität bei Mäusen

Verbindung	$\text{LD}_{50}$ (mg/kg)
1	> 2000
2	> 2000

#### Beispiel 26

Die Photostabilität in wässriger Lösung wird in Tabelle VI angegeben.

Jede Verbindung wird in 0,1 n Chlorwasserstoffsäure gelöst, wobei eine saure Lösung (0,3 mg/ml für Verbindung 2, 0,5 mg/ml für die anderen Verbindungen) erhalten wird, oder sie wird in 0,1 n wässrigem Natriumhydroxid gelöst, wobei eine alkalische Lösung (0,5 mg/ml für alle Verbindungen) erhalten wird. Die Lösung in einem 10-ml-farblosen-Kolben wird bei  $20^\circ\text{C}$  Licht einer fluoreszierenden Lampe (6000 lux) während 100 Stunden ausgesetzt. Die Mengen der Verbindung in der Lösung zu Beginn und nach 100 Stunden werden durch Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie bestimmt. Die Zahlen in der Tabelle zeigen den Rest-Prozentgehalt (%) nach 100 Stunden.

**TABELLE VI**  
Photostabilität in wäßriger Lösung

Verbindung Probe	1	2	B
saure Lösung	92,7	90,3	57,0
alkalische Lösung	88,2	87,6	32,5

**Beispiel 27**

Eine Suspension, die die jeweiligen Verbindungen enthielt, wurde oral Mäusen mit einer Dosis von 5 mg/kg verabreicht. Der Urin wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden nach der Verabreichung gesammelt. Die Spiegel der Verbindungen in dem Urin wurden durch die Dünnschicht-tassenplattierte Methode unter Verwendung von *Escherichia coli* Kp als Indikator-Organismus bestimmt.

**TABELLE VII**  
Urinausscheidung bei Mäusen

Verbindung	2	C
Uringewinnung über 24 Stunden (%)	8,33	4,51

Verbindung C: 5-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-7-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-carbonsäure