



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3877/81

(22) Indleveringsdag: 02 sep 1981

(41) Alm. tilgængelig: 04 mar 1982

(44) Fremlagt: 08 jul 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 03 sep 1980 DE 3033157

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 D 471/04  
C 07 D 215/14  
// (C 07 D 471/04  
C 07 D 221:00  
C 07 D 221:00)

(71) Ansøger: \*BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT; D-W 5090 Leverkusen, DE

(72) Opfinder: Klaus \*Grohe; DE, Hans-Joachim \*Zeller; DE, Karl Georg \*Metzger; DE

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou &amp; Co.

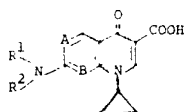
# (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 7-amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carboxylsyre

## (56) Fremdragne publikationer

## (57) Sammendrag:

3877-81

7-Halogen-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carboxylsyre med den almene formel



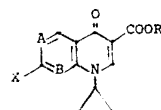
(I)

hvor A er nitrogen eller CR<sup>3</sup>, hvor R<sup>3</sup> er hydrogen, nitro, halogen, nitril, carboxamid, carboxyl eller en estergruppe, og B er nitrogen eller C-H, idet A og B ikke samtidig kan være nitrogen, R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er ens eller forskellige og betyder hydrogen, alkyl, alkenyl eller alkynyl med 1-12 carbonatomer, som eventuelt kan være substitueret med hydroxyl, alkoxy, alkylmercapto eller dialkylamino med 1-3 carbonatomer i alkylidenen, eller med nitril, alkoxy-carbonyl med 1-4 carbonatomer i alkoholdelen, aryl eller heteroaryl, eller R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er cycloalkyl med 3-6 carbonatomer eller formelen (II) hvor R betyder alkyl og X betyder halogen med amener med formelen (III), eventuelt i nærværelse af et syrebinderemiddel, såsom triethylamin eller pyridin, efterfulgt af alkalisk forsæbning.

Forbindelserne (I) er anvendelige til behandling af bakterielle sygdomme hos mennesker og dyr. Forbindelserne (I) kan desuden anvendes som tilsætningsstof til foderstoffer.

sammen med det nitrogenatom, som de er knyttet til og eventuelt et yderligere heteroatom, såsom oxygen, svovl eller NR<sup>4</sup>, danner en 3- til 7-leddet ring, eventuelt substitueret en eller flere gange med alkyl eller alkenyl med 1-6 carbonatomer, hydroxyl, alkoxy eller alkylmercapto med 1-3 carbonatomer, alkoxy-carbonyl med 1-4 carbonatomer i alkoholdelen, nitril eller aryl, som desuden kan have en dobbeltbinding, og R<sup>4</sup> betyder hydrogen, alkyl, alkenyl eller alkynyl med 1-6 carbonatomer, som eventuelt kan være substitueret med hydroxyl, alkoxy, alkylmercapto eller dialkylamino med 1-3 carbonatomer i hver alkylid, alkoxy-carbonyl med 1-4 carbonatomer i alkoholdelen, eller R<sup>4</sup> kan betyde en eventuelt i aryliden substitueret aralkylgruppe med indtil 4 carbonatomer i den aliphatiske del, eller eventuelt substitueret phenyl eller naphthyl eller en heterocyclisk gruppe såsom pyridin, pyrimidin, thiazol eller benzthiazol, eller eventuelt med aryl substitueret alkoxy-carbonyl med 1-4 carbonatomer i alkoholdelen, alkanoyl med 1-6 carbonatomer, aroyl, eventuelt substitueret alkyl- eller aryl-(thio)carbonyl, alkyl- eller arylsulfonyl eller eventuelt substitueret aminosulfonyl, kan fremstilles ved omsætning af

(a) naphthyridon-3-carboxylsyre med formelen



(II)

hvor R betyder hydrogen, og X betyder halogen eller alkylsulfonyl med 1-4 carbonatomer, med amener med formelen



(III)

eller omsætning af

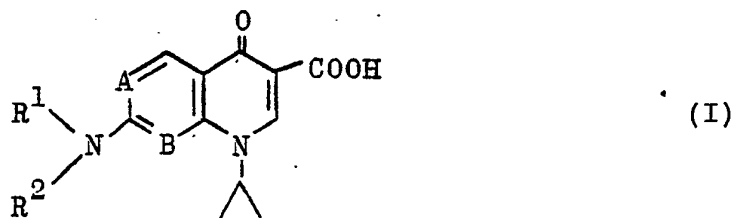
(b) 7-halogen-naphthyridon-3-carboxylsyreestere med

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 7-amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carboxylsyre.

Det er allerede kendt, at 7-amino-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carboxylsyre besidder antibakterielle egenskaber [Eur. J. Med. Chem. 12, 541-547 (1977)]. Endvidere er det kendt, at forbindelser med lignende struktur, især norfloxacin, 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny1)-3-quinolincarboxylsyre, besidder antibakterielle egenskaber, jf. DE-A1-2.840.910, EP-A1-0.004.279 og EP-A-0.014.393.

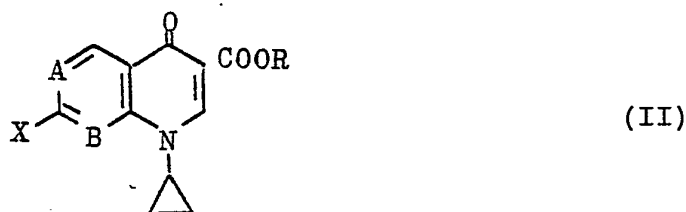
Det har nu vist sig, at hidtil ukendte 7-amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carboxylsyre udviser en i forhold til de kendte forbindelser overlegen antibakteriel virkning.

Opfindelsen angår således en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 7-amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carboxylsyre med formelen



25 hvor A betyder nitrogen eller CR<sup>3</sup>, hvor R<sup>3</sup> betyder halogen, især fluor eller chlor, eller en nitrilgruppe, B betyder nitrogen eller C-H, og A og B ikke samtidigt er nitrogen, og R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> sammen med nitrogenatomet, som de substituerer, betyder en piperaziny1gruppe, som eventuelt er substitueret  
30 en eller flere gange med alkyl med 1-6 carbonatomer, eller en pyrrolidiny1gruppe, med undtagelse af de forbindelser, hvori A betyder N, B betyder CH, og NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> betyder piperaziny1 eller methylpiperaziny1, eller farmaceutisk anvendelige  
35 salte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

Ved fremgangsmådevariant a) fremstilles 7-amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carboxylsyre med formlen I ved, at man omsætter en naphthyridon-3-carboxylsyre med formlen II



hvor A og B har den ovenfor anførte betydning, og X betyder et halogenatom eller en alkylsulfonylgruppe med 1-4 carbonatomer, med en forbindelse med formlen



hvor R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> har den ovenfor anførte betydning. Ved fremgangsmådevariant b) omsættes 7-halogen-naphthyridin-3-carboxylsyreestere med formlen (II), hvor R betyder alkyl, med en forbindelse med formlen (III), eventuelt i nærværelse af et syrebindemiddel, såsom triethylamin eller pyridin, hvorefter den fremkomne 7-amino-naphthyridin-3-carboxylsyreester

20

25 forsæbes alkalisk.

Såfremt man ved omsætningen af forbindelsen med formlen (II) med forbindelsen med formlen (III) eksempelvis anvender 7-chlor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylsyre og pyrrolidin som reaktanter, kan

30 reaktionsforløbet gengives ved følgende reaktionsskema:

0

5

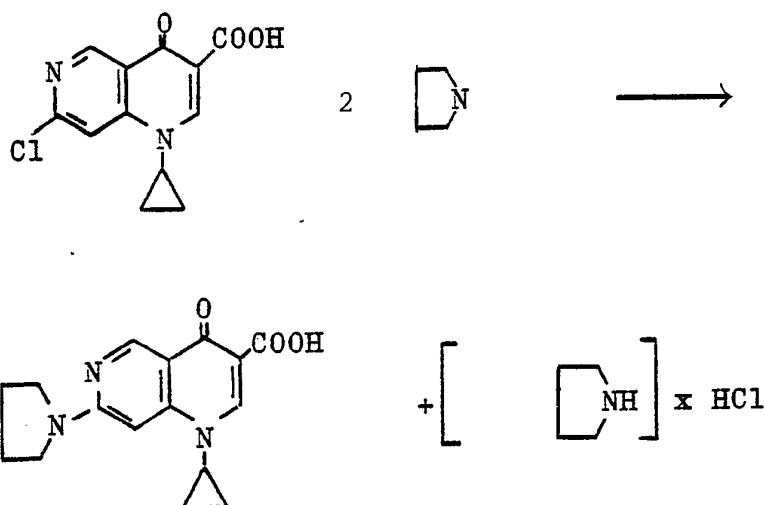
10

15

25

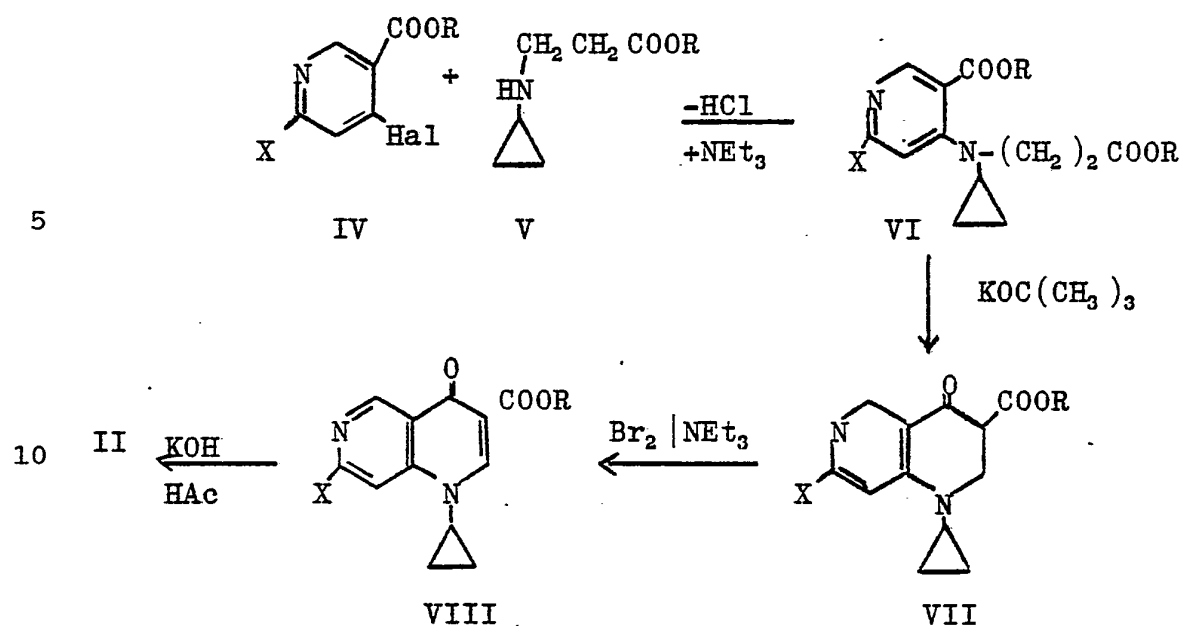
30

35



Udgangsforbindelserne med formlen (II) kan fremstilles på følgende måde:

Man går eksempelvis ud fra i 6-stilling med X substituerede 4-halogen-pyridin-3-carboxylsyreesterne med formlen (IV), som med  $\beta$ -cyclopropylamino-propionsyreesterne med formlen (V), fortrinsvis methyl- eller ethylester, som er let tilgængelige ved omsætning af tilsvarende acrylsyreester med cyclopropylamin, i vid udstrækning selektivt under udskiftning af det i 4-stilling værende halogenatom med amingruppen omsættes til monosubstitutionsprodukterne med formlen (VI). Sidstnævnte går i nærværelse af en stærk base, såsom kalium-tert.-butanolat eller natriumhydrid, ved Dieckmann-cyclisering, over i tetrahydro-naphthyridin-3-carboxylsyreesteren med formlen (VII). Med brom eller sulfurylchlorid og triethylamin eller pyridin som dehydrohalogeneringsmiddel får man ud fra forbindelsen med formlen (VII) carboxylsyreesteren med formlen (VIII), som kan forsæbes med alkali til carboxylsyrerne med formlen (II) ( $R = H$ ,  $A = N$ ,  $B = CH$ ). Fremgangsmåden fremgår af følgende reaktionsskema:



Som fortyndingsmidler til reaktionen (II)  $\rightarrow$  (I) anvendes fortrinsvis ethanol, dioxan, toluen, DMF og dimethylsulfoxid. Som syrebindemiddel kan fortrinsvis anvendes alkalimetallcarbonater, alkalimetallhydroxider eller tertiære organiske baser, såsom triethylamin, pyridin osv.

Reaktionstemperaturerne kan varieres inden for et større område. Almindeligvis arbejdes der ved temperaturer mellem ca. 20° og ca. 180°C, fortrinsvis mellem 60° og 140°C.

Omsætningen kan gennemføres ved normaltryk, men også ved forhøjet tryk. Almindeligvis arbejdes der ved tryk mellem ca. 1 og ca. 100 bar, fortrinsvis mellem 1 og 10 bar.

Ved gennemførelsen af fremgngsmåden anvendes der til 1 mol carboxylsyre 1-5 mol, fortrinsvis 2-3 mol forbindelse (II).

Eksempler

- En suspension af 7-chlor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylsyre og (alkyl)-piperazin eller pyrrolidin i ethanol opvarmes til kogning under til-
- 5 bagesvaling. Fortyndingsmidlet bortdestilleres under formindsket tryk, hvorpå remanensen opløses i 1 N NaOH, filtreres og syrnes med 10%'s saltsyre. Bundfaldet skilles fra ved sugning og vaskes med vand og ethanol. Omkrystallisati-
- 10 onen kan ske fra N-dimethylformamid/ethanol.
- Ved fremgangsmåden beskrevet ovenfor fås carboxylsyrerne ifølge eksemplerne. Disse er sammenfattet i tabel I. Nummereringen af grupperne  $R^1$  og  $R^2$  refererer til formlen (I) i beskrivelsen.

Tabel I

| Eksempel<br>nr. | A    | B  | R <sup>1</sup>                                                                                             | R <sup>2</sup> | Søndd.<br>(°C)            |
|-----------------|------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------|
| 1               | N    | CH | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                         |                | 330                       |
| 2               | CF   | CH | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> $\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{N}}}(\text{CH}_2)_2-$              |                | 256<br>306 (Hydrochlorid) |
| 3               | CF   | CH | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> $\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}}(\text{CH}_2)_2-$          |                | 249                       |
| 4               | CF   | CH | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                                                                         |                | 323                       |
| 5               | C-CN | N  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> $\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{N}}}(\text{CH}_2)_2-$              |                | 335 (Hydrochlorid)        |
| 6               | C-CN | N  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> $\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}}(\text{CH}_2)_2-$          |                | 295 (Hydrochlorid)        |
| 7               | C-CN | N  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                                                                         |                | 290                       |
| 8               | CF   | CH | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> $\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\underset{ }{\text{N}}}(\text{CH}_2)_2-$ |                | 306 (Hydroiodid)          |

0

Den som udgangsmateriale anvendte 7-chlor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylsyre kan fremstilles ved en flertrinsreaktion, f.eks. idet der gås ud fra de kendte 4,6-dichlor-nikotinsyremethylestere (Recueil Trav. chim. Pays-bas. 69, 687 (1950)).

5

1) 6-Chlor-4-(N-2-methoxycarbonylethyl-N-cyclopropyl-amino-pyridin-3-carboxylsyremethylester (VI, R = methyl, X = chlor).

Til en opløsning af 41,2 g 4,6-dichlor-pyridin-3-carboxylsyremethylester i 150 ml toluen sættes der under isafkøling og omrøring ved hurtig tildrypning en blanding af 28,6 g  $\beta$ -cyclopropylamino-propionsyremethylester og 21 g triethylamin ved 10-20°C. Isbadet fjernes, og der omrøres i 1/2 time ved stuetemperatur og opvarmes i 6 timer under tilbagesvaling til kogning. Den fremkomne suspension vaskes med vand, tørres med Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, og opløsningsmidlet bortdestilleres under formindsket tryk. Der fås 59 g af den ovenfor anførte forbindelse som en brun olie.

15

Den som reaktant anvendte  $\beta$ -cyclopropylamino-propionsyremethylester fremstilles på følgende måde:

20

Til en til -60°C til -70°C afkølet opløsning af 57 g cyclopropylamin i 150 ml ethanol tildryppes der i løbet af ca. 3 timer 86 g til -60°C afkølet, frisk destilleret acrylsyremethylester. Derpå lader man opløsningen langsomt opnå stuetemperatur natten over, bortdestillerer opløsningsmidlet under formindsket tryk, hvorpå man fraktionerer. Ved 84-86°C/22 Torr tilvejebringes der 95 g  $\beta$ -cyclopropylamino-propionsyremethylester.

25

2) 7-Chlor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylsyremethylester (VII, R = methyl, X = chlor).

30

59 g rå 6-chlor-4-(N-2-methoxycarbonylethyl-N-cyclopropyl)-amino-pyridin-3-carboxylsyremethylester opløses i 240 ml vandfri toluen, og under omrøring tilsættes der hurtigt 23 g kalium-tert.butanolat. Man lader opløsningen henstå natten over, hvorpå man tilsætter 20 g iseddike og 100 ml

35

0

vand, adskiller faserne, vasker toluenopløsningen endnu engang med vand, tørrer med  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  og fjerner toluenen under formindsket tryk. Efter omkrystallisation fra methanol dannes der 18 g carboxylsyreester med et smp. på  $155-157^\circ\text{C}$ .

5

3) 7-Chlor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylsyremethylester (VIII, R = methyl, X = chlor).

10

9,8 g af den ifølge 2) fremstillede tetrahydro-naphthyridin-3-carboxylsyremethylester opløses i 200 ml methylenchlorid og under isafkøling ved  $10-15^\circ\text{C}$  tildryppes der hurtigt en opløsning af 5,9 g brom i 40 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Derefter omrøres der i yderligere 10 minutter ved ca.  $10^\circ\text{C}$ , hvorpå der tilsættes 8 g triethylamin, og isbadet fjernes. Der efterrøres i 3 timer, vaskes 2 gange med vand, tørres med  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , hvorpå opløsningsmidlet bortdestilleres under formindsket tryk, og remanensen omkrystalliseres fra DMF/ethanol. Der dannes 8,8 g 7-chlor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carboxylsyremethylester med et smp. på  $272^\circ-274^\circ\text{C}$  (sønderdeling).

15

4) 7-Chlor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylsyre (II, R = H, A = N, B = CH, X = chlor).

20

Til 27,85 g af den ifølge 3) fremstillede ester sættes der en opløsning af 5,7 g ætskali i 300 ml vand. Under omrøring opvarmes der i 30 minutter til  $85$  til  $95^\circ\text{C}$ , hvorpå den fremkomne opløsning filtreres ved stuetemperatur og syres med iseddike. Bundfaldet skilles fra ved sugning, vaskes med vand og tørres i et vakuumtørreskab over calciumchlorid. Der dannes 20 g ren 7-chlor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylsyre med et smp. på  $226-227^\circ\text{C}$ .

25

Det har desuden vist sig, at de her omhandlede forbindelser besidder fremragende antimikrobielle egenskaber.

30

Især er de bredt bakteriostatisk og baktericidt virksomme mod grampositive bakterier, såsom staphylococcer og streptococcer, og gramnegative bakterier, såsom Escherichia, Proteus, Providencia, Enterobacter, Klebsiella, Salmonella og Pseudomonas. Opremsningen af følsomme bakterier er eksempelvis.

35

0

Den forbedrede antibakterielle virkning af de her omhandlede, hidtil ukendte forbindelser er i sammenligning med 2-piperazino-8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carboxylsyre ("Pipemidinsyre") eller den kendte 1-ethyl-7-

5 -methyl-4-naphthyridon-(1,8)-3-carboxylsyre ["Nalidixinsyre", Ehrhart/Ruschig, Arzneimittel, bind 2: Chemotherapeutika, Verlag Chemie 1968, side 1568] in vitro og in vivo ved Staphylococcus, Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas osv. langt overlegen.

10

Den forbedrede brede antibakterielle virkning af de her omhandlede forbindelser muliggør deres anvendelse som virksomme stoffer både inden for human- og inden for veterinærmedicinen, hvor de kan anvendes både til forebyggelse og til behandling af systemiske eller lokale bakterielle infektioner, især af urinveje. De her omhandlede forbindelser kan

15 desuden anvendes som fodertilsætningsmidler til fremme af væksten og til forbedring af foderudnyttelsen hos dyrehold, især hos fedekvægshold. Indgivelsen af de virksomme stoffer sker da fortrinsvis via foderet og/eller drikkevandet.

20

De her omhandlede forbindelser med formlen I kan eksempelvis anvendes i foderstofkoncentrater til dyrehold, som på gængs måde foruden de virksomme stoffer også kan indeholde vitaminer og/eller mineralsalte eller farmaceutiske præparater.

25

Farmaceutiske præparater indeholder foruden de her omhandlede forbindelser på gængs måde ikke-toksiske, indifferente farmaceutisk acceptable bærestoffer. Sådanne farmaceutisk acceptable bærestoffer er eksempelvis fyldstoffer og strækkemidler, bindemidler, fugtighedsbevarende midler, opløsningsretarderende midler, resorptionsfremskyndende

30 midler, fugtemidler, adsorptionsmidler eller glidemidler, som kan have en fast, halvfast eller flydende konsistens. Sådanne farmaceutisk acceptable bærestoffer kendes af enhver fagmand.

35

Som foretrukne farmaceutiske præparater skal nævnes

0

tabletter, drageer, kapsler, piller, granulater, suppositorier, opløsninger, suspensioner og emulsioner, pastaer, salver, geler, cremer, lotioner, puddere og sprays. Fremstillingen af disse præparater sker ifølge kendte metoder på gængs måde, eksempelvis ved sammenblanding af de her omhandlede virksomme stoffer med de gængse bære- og tilsætningsstoffer. Det aktive stof skal i de anførte farmaceutiske præparater være til stede i en koncentration på ca. 0,1 til 99,5, fortrinsvis på ca. 0,5 til 95 vægtprocent af den samlede blanding.

10

Tilvejebringelsen af nye baktericider til bekæmpelse af bakterier, der er resistente over for kendte baktericider, er en berigelse af den kendte teknik.

15

20

25

30

35

Minimale hæmningskoncentrationer (MHK) µg/ml ved agarfortyndingstest x)

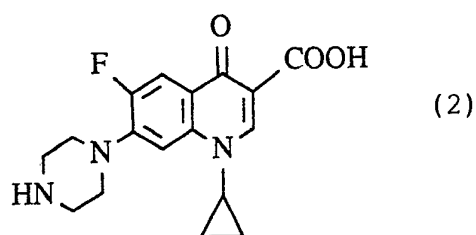
|                         | Forbindelse<br>ifølge<br>eksempel 2 | Pipemidinsyre | Nalidixinsyre |
|-------------------------|-------------------------------------|---------------|---------------|
| Escherichia coli<br>T 7 | ≤ 0,015                             | 2             | 1             |
| 455/7                   | 1,0                                 | 128           | >256          |
| 103400                  |                                     | 1             | 2             |
| Salmonella 683          |                                     | 2             | 4             |
| Klebsiella 63           |                                     | 2             | 4             |
| Pseudomonas 7167        | 0,5                                 | 16            | 64            |
| Proteus 8228            |                                     | 4             | 8             |

x) Denley-Multipoint-Inokulator

MHK ( $\mu\text{g/ml}$ ) ved agarfortyndingstest x)

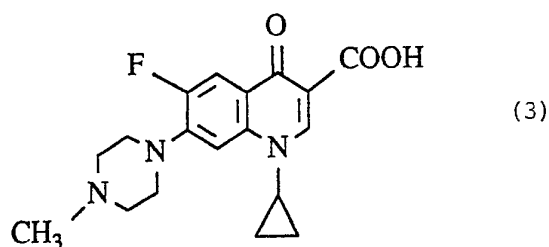
| Stamme                              | MHK ( $\mu\text{g/ml}$ ) ved agarfortyndingstest x) |                           |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|
|                                     | Ciprofloxacin<br>Eksempel 2                         | Norfloxacin<br>Eksempel 8 |
| <i>E. coli</i> Neumann              | < 0.015                                             | < 0.015                   |
| <i>E. coli</i> 455/7                | 0.5                                                 | 1.0                       |
| <i>Klebsiella</i> pneum. 63         | < 0.015                                             | < 0.015                   |
| <i>Klebsiella</i> pneum. 8085       | < 0.015                                             | < 0.015                   |
| <i>Proteus</i> vulg. 1017           | < 0.015                                             | < 0.015                   |
| <i>Staphylococcus aureus</i> 133    | 0.25                                                | 0.06                      |
| <i>Streptococcus faecalis</i> 27101 | 0.25                                                | 1.0                       |
| <i>Pseudomonas aerug.</i> U.        | 0.25                                                | 2.0                       |

x) Isosensitest-medium, Denley Multipoint Inokulator.



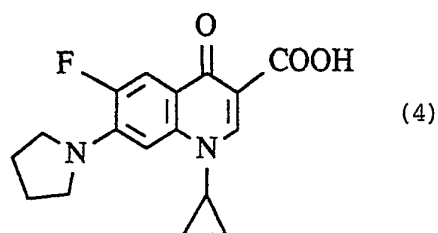
MHK[μg/ml] Agarfortyndingstest (Isosensitest-Medium) Denley-Multipoint Inokulator

|                           |           |         |
|---------------------------|-----------|---------|
| Escherichia coli          | A261      | ≤ 0.015 |
|                           | 455/7     | ≤ 0.5   |
|                           | Neumann   | ≤ 0.015 |
| Klebsiella                | 8085      | ≤ 0.015 |
|                           | 63        | ≤ 0.015 |
| Proteus vulg.             | 1017      | ≤ 0.015 |
| Pseudomonas               | Walter    | 0.125   |
| Pseudomonas               | aerug. K. | 0.25    |
| Staphylococcus            | 133       | 0.5     |
| Streptococcus faec. 27101 |           | 0.25    |



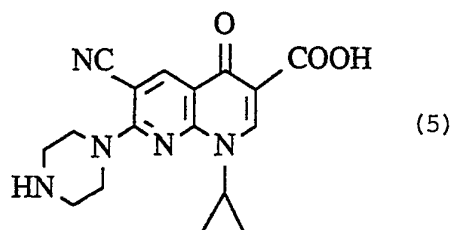
MHK[μg/ml] Agarfortyndingstest (Isosensitest-Medium) Denley Multipoint Inokulator

|                  |         |         |
|------------------|---------|---------|
| Escherichia coli | Neumann | ≤ 0.015 |
| Klebsiella       | 8085    | ≤ 0.015 |
|                  | 63      | 0.03    |
| Proteus          | 1017    | 0.03    |
| Pseudomonas      | Walter  | 1       |
| Staphylococcus   | 133     | 0.25    |



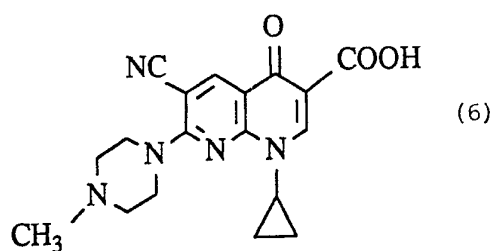
MHK [ $\mu\text{g/ml}$ ] Agarinkorporeringstest (DST-Medium)

|                  |         |             |
|------------------|---------|-------------|
| Escherichia coli | A261    | $\leq 0.25$ |
|                  | Neumann | $\leq 0.25$ |
| Klebsiella       | 8085    | $\leq 0.25$ |
|                  | 63      | 0.5-1       |
| Proteus          | 1017    | 0.25        |
| Pseudomonas      | Walter  | 8           |
| Staphylococcus   | 133     | $\leq 0.25$ |



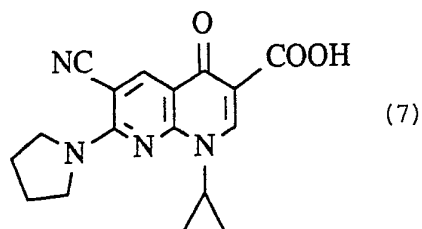
MHK [ $\mu\text{g/ml}$ ] Agarfortyndingstest (Isosensitest-Medium) Denley Multipoint Inokulator

|                  |         |                  |
|------------------|---------|------------------|
| Escherichia coli | A261    | $\leq 0.06$      |
|                  | Neumann | $\leq 0.06$      |
| Klebsiella       | 8085    | 0.125            |
|                  | 63      | 1                |
| Proteus          | 1017    | 0.5 - 0.25       |
| Pseudomonas      | Walter  | 4                |
| Staphylococcus   | 133     | $\leq 128 / > 8$ |
| Streptococcus    | Walter  | 8                |



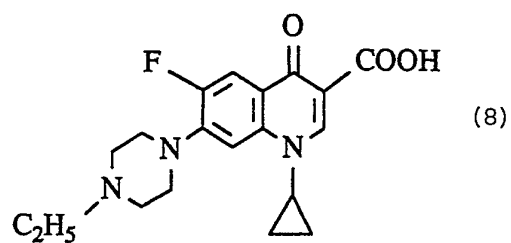
MHK[ug/ml] Agarfortyndingstest (Isosensitest-Medium) Denley Multipoint Inokulator

|                  |         |       |
|------------------|---------|-------|
| Escherichia coli | A261    | 0.125 |
|                  | Neumann | 0.06  |
| Klebsiella       | 8085    | 0.125 |
|                  | 63      | 0.5   |
| Proteus          | 1017    | 0.06  |
| Pseudomonas      | Walter  | 4     |
| Staphylococcus   | 133     | 8     |
| Streptococcus    | Walter  | 8     |



MHK[ug/ml] Agarfortyndingstest (Isosensitest-Medium) Denley Multipoint Inokulator

|                  |         |             |
|------------------|---------|-------------|
| Escherichia coli | A261    | 0.5         |
|                  | Neumann | 0.25        |
| Klebsiella       | 8085    | 0.25        |
|                  | 63      | 2           |
| Proteus          | 1017    | 0.5 - 0.25  |
| Pseudomonas      | Walter  | ≤ 128 / > 8 |
| Staphylococcus   | 133     | 0.25        |
| Streptococcus    | Walter  | 8           |

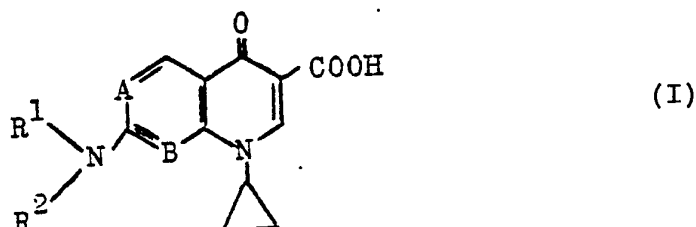


MHK[ug/ml]Agarfortyndingstest (Isosensitest-Medium)Denley Multipoint Inokulator

|                  |            |              |
|------------------|------------|--------------|
| Escherichia coli | 455/7      | 4            |
|                  | Neumann    | $\leq 0.015$ |
| Klebsiella       | 63         | 0.03         |
| Proteus mir.     | 8223       | 4            |
| Proteus vulg.    | 1017       | 0.06         |
| Proteus morg.    | 432        | $\leq 0.015$ |
| Pseudomonas      | Walter     | 0.5          |
| Staphylococcus   | aur. 133   | 0.25         |
| Streptococcus    | faec. 9790 | 0.5          |

P a t e n t k r a v .

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 7-amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carboxylsyre med den almene formel



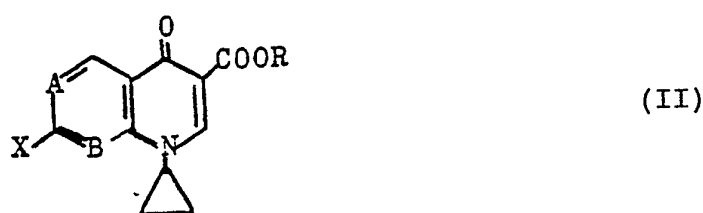
10

hvor A betyder nitrogen eller CR<sup>3</sup>, hvor R<sup>3</sup> betyder halogen, fortrinsvis fluor eller chlor, eller en nitrilgruppe, B betyder nitrogen eller C-H, og A og B ikke samtidigt er nitrogen, og R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> sammen med det nitrogenatom, som de substituerer, betyder en piperazinygruppe, som eventuelt er substitueret én eller flere gange med alkyl med 1-6 carbonatomer, eller en pyrrolidinygruppe, med undtagelse af de forbindelser, hvori A betyder N, B betyder CH, og NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> betyder piperaziny eller methylpiperaziny, eller farmaceutisk anvendelige salte deraf, k e n d e t e g n e t v e d , a t

15

20

(a) en naphthyridon-3-carboxylsyre med den almene formel



30

hvor A og B har den ovenfor anførte betydning, og X betyder et halogenatom eller en alkylsulfonylgruppe med 1-4 carbonatomer, og R betyder hydrogen, omsættes med en forbindelse med den almene formel



hvor  $R^1$  og  $R^2$  har den ovenfor anførte betydning, eller  
(b) en 7-halogen-naphthyridon-3-carboxylsyreester med  
den almene formel (II), hvor R betyder alkyl, omsættes med  
en forbindelse med den almene formel (III) eventuelt i nær-  
10 værelse af et syrebindemiddel, såsom triethylamin eller  
pyridin, hvorefter den fremkomne 7-amino-naphthyridin-3-car-  
boxylsyreester forsæbes alkalisk.