NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO (11) **177638** (13) B

(51) Int Cl[6] C 07 D 215/22, 401/04, 413/04, 417/04, C 07 D 471/04

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 893453
(22) Inng. dag 29.08.89
(24) Løpedag 29.08.89
(41) Alm. tilgj. 01.03.90
(44) Utlegningsdato 17.07.95

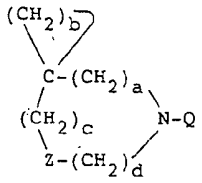
(86) Int. inng. dag og søknadsnummer
(85) Videreføringsdag
(30) Prioritet 31.08.88, JP, 217638/88
14.09.88, JP, 231318/88
24.11.88, JP, 296985/88
19.06.89, JP, 156316/89

(71) Patentsøker Daiichi Pharmaceutical Co Ltd, 14-10, Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103, JP
(72) Oppfinner Isao Hayakawa, Yachiyo-shi, Chiba, JP
Shohgo Atarashi, Chiba-shi, Chiba, JP
Masazumi Imamura, Urayasu-shi, Chiba, JP
Youichi Kimura, Tokyo, JP
(74) Fullmektig J.K. Thorsens Patentbureau AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv spiroforbindelse**

(56) Anførte publikasjoner NO 164418, EP 172651, EP 153163, EP 241206, SE 463102

(57) Sammendrag En forbindelse med generell formel (I) som har antibakteriell aktivitet og et farmasøytisk preparat inneholdende forbindelsen med generell formel (I):



hvori a, b, c, d, z og q er som angitt i beskrivelsen.

Forbindelsene har farmasøytisk anvendelse.

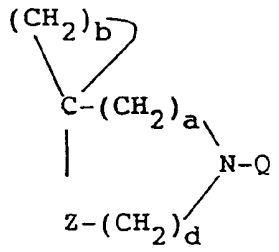
Deres fremstilling er beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgansmåte for fremstilling av terapeutisk aktive spiroforbindelser. Disse og andre trekk ved oppfinnelsen fremgår av patentkravene.

En rekke derivater av syntetiske antibakterielle forbindelser er kjent. Mange av disse svært aktive derivater absorberes imidlertid ikke godt nok når de tilføres oralt.

Man har i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse gjort hva man har kunnet for å utvikle kinolonderivater med høy antibakteriell aktivitet og som absorberes effektivt ved oral tilførsel.

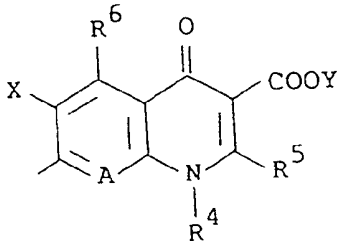
Foreliggende oppfinnelse vedrører således en analogifremgangs-måte for fremstilling av en terapeutisk aktiv spiroforbindelse med generell formel (I):



I

hvor a er 1, b er et helt tall fra og med 2 til og med 5 og d er et helt tall 1 eller 2, Z er $>CHR^1$, $>NR^2$, $>C=NOR^3$,

hvori R^1 er en aminogruppe, en hydroksylgruppe, en alkoksy-gruppe med 1 til 6 karbonatomer eller en hydroksyalkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, R^2 er et hydrogenatom, og R^3 er et hydrogenatom, Q er en delstruktur med formel (II):



II

hvori R^4 er en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, en usubstituert cykloalkylgruppe med fra 3 til 6 karbonatomer eller en fenylgruppe substituert med fluor i 2- og 4-stillingen, R^5 er et hydrogenatom, R^6 er et hydrogenatom, en aminogruppe, eller en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, A er et nitrogenatom eller $=C-R^7$ hvori

R^7 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, et halogenatom eller en alkoksygruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, R^4 kan sammen med R^7 danne en substituert eller usubstituert 6-ring som omfatter et oksygenatom hvori substituenten er en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, X er et halogenatom, Y er et hydrogenatom, en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer eller en dihaloborgruppe, og optisk rene forbindelser og farmasøytisk tålbare salter derav.

Forbindelsene fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at hver av dem er en cyklisk aminforbindelse med en spiroring, og også ved at "7-ekvivalent stillingen" til et kinolonderivat er festet dertil. Betegnelsen "7-ekvivalent stillingen" til et kinolonderivat betyr for eksempel 7-stillingen til eventuelt substituerte 4-oksokinolin-3-karboksylsyreforbindelser og 4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksylsyreforbindelser, 10-stillingen til 7-oksopyrido-[1,2,3-de][1,4]benzoksazin-6-karboksylsyre eller 8-stillingen til benzo[ij]kinolizin-2-karboksylsyre.

Spiroringen bør være i området fra en 3-leddet til en 6-leddet ring, hvori 3-leddede og 4-leddede ringer er foretrukket.

Ringstørrelsen på det cykliske amin, idet man utelukker spiroringen, er særlig 5-leddet og 6-leddet. Dette cykliske amin er festet gjennom sitt nitrogenatom til "7-ekvivalent stillingen" til et kinolonderivat.

I det etterfølgende er det angitt noen eksempler på cykliske aminstrukturer som bærer en spirocyklisk ring: 5-azaspiro-

[2,4]heptanstruktur, 6-azaspiro[3,4]oktanstruktur, 2-azaspiro[4,4]nonanstruktur, 2-azaspiro[4,5]dekanstruktur, 5-azaspiro[2,5]oktanstruktur, 6-azaspiro[2,5]oktanstruktur, 6-azaspiro[3,5]nonanstruktur, 7-azaspiro[3,5]nonanstruktur, 7-azaspiro[4,5]dekanstruktur, 8-azaspiro[4,5]dekanstruktur, 2-azaspiro[5,5]undekanstruktur, 3-azaspiro[5,5]undekanstruktur, 4,7-diazaspiro[2,5]oktanstruktur, 5,8-diazaspiro-[3,5]nonanstruktur, 6,9-diazaspiro[4,5]dekanstruktur, 7,10-diazaspiro[5,5]undekanstruktur, 7-aza-4-oksaspiro[2,5]oktanstruktur, 8-aza-5-oksaspiro[3,5]nonanstruktur, 9-aza-6-oksaspiro[4,5]dekanstruktur, 7-aza-4-tiaspiro[2,5]oktanstruktur, 8-aza-5-tiaspiro[3,5]nonanstruktur, 9-aza-6-tiaspiro[4,5]-dekanstruktur, 7-aza-4-tiaspiro[2,5]oktan-4-oksydstruktur, 8-aza-5-tiaspiro[3,5]-nonan-5-oksydstruktur og 9-aza-6-tiaspiro[4,5]dekan-6-oksydstruktur.

Når et ytterligere heteroatom som nitrogen ikke er tilstede i ringen til nevnte cykliske amin, kan det som nevnt være polare substituentgrupper på aminringen, slik som for eksempel dem nevnt i forbindelse med R^1 i det foregående.

Disse substituenter på det spirosubstituerte cykliske amin kan eventuelt være beskyttet med passende beskyttelsesgrupper. Slike beskyttelsesgrupper kan velges blant vanlig anvendte beskyttelsesgrupper. Passende beskyttelsesgrupper omfatter for eksempel alkoksykarbonylgrupper slik som tertbutoksykarbonyl og 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, aralkyloksykarbonylgrupper slik som benzyloksykarbonyl, p-metoksybenzyloksykarbonyl og p-nitrobenzyloksykarbonyl, acylgrupper slik som acetyl, metoksyacetyl, trifluoracetyl, kloracetyl, pivaloyl, formyl og benzoyl, alkyl eller aralkylgrupper slik som tertbutyl, benzyl, p-nitrobenzyl, p-metoksybenzyl og trifenylmetyl, etergrupper slik som metoksymetyl, tertbutoksymetyl, tetrahydropyranyl og 2,2,2-trikloretoksymetyl, og silylgrupper som trimetylsilyl, isopropyldimetylsilyl, tertbutyldimetylsilyl, tribenzylsilyl og tertbutyldifenylsilyl.

Når en substituent bortsett fra spiroringen er tilstede på det spirosubstituerte cykliske amin og når karbonatomet hvortil substituenten er festet er et asymmetrisk karbonatom, eksisterer stereoisomerer av det cykliske amin. Dersom et slikt cyklisk amin som en blanding av stereoisomerer anvendes som en substituent for "7-ekvivalent stillingen", kan den resulterende spiroforbindelse (I) være en blanding av diastereomerer dersom det andre asymmetriske karbonatom er tilstede i spiroforbindelsen. En blanding av diastereomerer er en blanding av forbindelser med forskjellige fysiske konstanter og de kan ikke anvendes som et legemiddel. I slike tilfeller bør det cykliske amin fraksjoneres til isomerer før reaksjonen.

Når spiroforbindelsen (I) er en racemisk forbindelse kan racematet anvendes som sådan. Der er imidlertid tilfeller hvor en optisk aktiv form er biologisk mere anvendbar enn racematet. I slike tilfeller bør racematet underkastes en optisk oppløsning.

Når det gjelder den antimikrobielle aktivitet for de to enantiomerer med en 7-amino-5-azaspiro[2,4]heptanstruktur, har for eksempel en av dem en sterkere antimikrobiell aktivitet enn den andre. Man har funnet at derivatet av 7-(S)-amino-5-azaspiro[2,4]heptan er en sterkere enantiomer. Dette faktum ble bekreftet ved røntgenkrystallografisk analyse av en av isomerene av 7-(7-tertbutoksykarbonylamino-5-azaspiro[2,4]-heptan-5-yl)-8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4o-ksokinolin-3-karboksylsyre som gir den sterkere isomeren av 7-(7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre.

Det cykliske amin som er substituert med en spiroring kan syntetiseres på følgende måte.

Ved å ta 7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan som et eksempel, omsettes først etylacetoacetat med 1,2-dibrometan i nærvær av en base til å gi etyl-1-acetyl-1-cyklopropankarboksylat. Ved anvendelse av brom, bromeres deretter acetylgruppen i denne

forbindelse til å gi etyl-1-bromacetyl-1-cyklopropankarboksylat. Denne bromacetylforbindelse cykliseres deretter med benzylamin til å gi 5-benzyl-4,7-diokso-5-azaspiro[2,4]heptan. Når denne forbindelse omsettes med hydroksylaminhydroklorid, omdannes ketonet i 7-stilling til et oksim til å gi 5-benzyl-7-(hydroksyimino)-4-okso-5-azaspiro[2,4]heptan. Dette oksim reduseres med litiumaluminiumhydrid til å gi en spiroring-holdig aminopyrrolidinforbindelse, dvs. 7-amino-5-benzyl-5-azaspiro[2,4]heptan. Når benzylgruppen i denne forbindelse elimineres ved en vanlig prosedyre, slik som katalytisk hydrogenolyse, oppnås 7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan som er en racemisk forbindelse. Når denne spalting av benzylgruppen gjennomføres etter at aminogruppen er beskyttet ved reaksjon med 2-(tertbutoksykarbonylamin)-2-fenylacetonitril (heretter omtalt som BOC-ON), oppnås 7-tertbutoksykarbonylamino-5-azaspiro[2,4]heptan.

Optiske isomerer av 7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan kan oppnås på følgende måte.

Først omsettes 7-amino-5-benzyl-5-azaspiro[2,4]heptan med (R)-N-p-toluensulfonylpropylklorid til å gi 7-[(R)-N-p-toluensulfonylpropyl]amino-5-benzyl-5-azaspiro[2,4]heptan. Denne forbindelse omsettes deretter med benzylklorkarbonat til å gi 7-[(R)-N-p-toluensulfonylpropyl]amino-5-benzyloksykarbonyl-5-azaspiro[2,4]heptan. Dette produkt kan fraksjoneres til optisk aktive forbindelser ved hjelp av høytrykksvæskekromatografi (heretter omtalt som HPLC). Etter oppløsning, behandles hver forbindelse med 2 N natriumhydroksyd, hvoretter prolinresten og benzyloksykarbonylgruppen avspaltes til å gi det tilsvarende optisk aktive 7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan.

Man har også funnet at når cykliseringen av etyl-1-bromacetyl-1-cyklopropankarboksylat gjennomføres ved anvendelse av optisk aktivt 1-fenetylamin i stedet for benzylamin, forenkles den påfølgende optiske oppløsning av den racemiske forbindelse.

Følgende prosedyre er en alternativ syntese som utgår fra 1-acetyl-1-cyklopropan-karboksylsyreester. Først spaltes etergruppen til 1-acetyl-1-cyklopropankarboksylsyreesteren ved sur eller basisk hydrolyse eller ved katalytisk hydrogenering. Den frie syre omsettes med R-(+)-1-fenyletylamin til å gi N-[1-(R)-fenyletyl]-1-acetyl-1-cyklopropylkarboksamid, et amidderivat. Deretter omdannes karbonylresten av acetyl-gruppen derav til en ketalgruppe og således oppnås N-[1-(R)-fenyletyl]-1-(1,1-etylendioksyetyl)-1-cyklopropankarboksamid. Metylgruppen i nabostilling til ketalgruppen derav halogeneres deretter, for eksempel omdannes N-[1-(R)-fenyletyl]-1-(1,1-etylendioksyetyl)-1-cyklopropankarboksamid til N-[1-(R)-fenyletyl]-1-(2-brom-1,1-etylendioksyetyl)-1-cyklopropankarboksamid. Denne halometylforbindelse cykliseres i nærvær av en base til 4,7-diokso-5-[1-(R)-fenyletyl]-5-azaspiro[2,4]-heptan-7-etylenacetal som er et pyrrolidonderivat som bærer en spirocyklisk ring og en ketalfunksjon. Den ketale funksjon derav kan spaltes ved en kjent hydrolyseprosedyre til å gi 4,7-diokso-5-[1-(R)-fenyletyl]-5-azaspiro[2,4]heptan. Denne forbindelse kan føre til det spirocykliske amin ved prosedyren nevnt i det foregående.

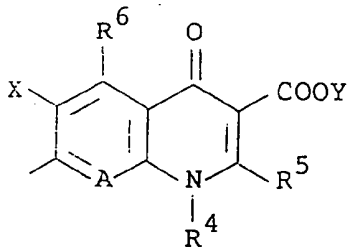
Syntesen av 4,7-diazaspiro[2,5]oktan er omtalt i det følgende. Cyklopropan-1,1-diamid omsettes først med brom og en base til å gi cyklopropan-1,1-dibromamid som deretter behandles med et alkoksyd til å gi et spirohydantoin, nemlig 4,6-diazaspiro-[2,4]heptan-5,7-dion. Denne forbindelse behandles deretter med alkali til å gi 1-aminocyklopropankarboksylsyre. Amino-gruppen i denne forbindelse beskyttes med en tertbutoksykar-bonylgruppe til å gi 1-(tertbutoksykarbonylamino)-1-cyklo-propankarboksylsyre, som deretter kondenseres med glycinetyl-ester i nærvær av dicykloheksylkarbodiimid til å gi etyl-(1-tertbutoksykarbonylamino-1-cyklopropylkarbonylamino)acetat. Etter fjerning av den aminobeskyttende gruppe, cykliseres ovennevnte forbindelse under oppvarming til å gi en spiroring-holdig diketopiperazinforbindelse, nemlig 4,7-diazaspiro[2,5]-oktan-5,8-dion. Denne forbindelse reduseres med litiumalumi-

niumhydrid til å gi en spiroringholdig piperazinforbindelse, nemlig 4,7-diazaspiro[2,5]oktan.

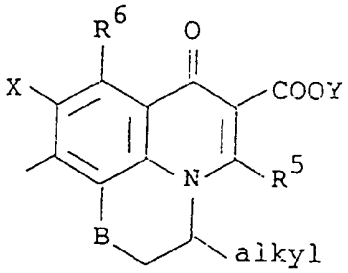
Syntesen av et cyklisk aminderivat som bærer en spirocyklisk ring kan oppnås ved metoden som er eksemplifisert som følger. Kondensering av et cyklisk alkylketon og malonsyrediester i nærvær av titantetraklorid gir en cykloalkylidenmalonsyrediester. Reaksjonen av denne cykloalkylidenmalonsyrediester og nitrometan i nærvær av base gir Michael-addukt, f.eks. (1-nitrometyl-1-cykloalkyl)malonsyrediester. Den reduktive cyklisering av (1-nitrometyl-1-cykloalkyl)malonsyrediester gir pyrrolidonkarboksylsyreester som bærer en spirocyklisk ring, og f.eks. dersom den spirocykliske ring er en 4-leddet ring, oppnås 7-okso-6-azaspiro[3,4]oktan-8-karboksylsyreesteren. For denne reduktive cyklisering, er en katalytisk reduksjon mere passende. Andre kjemiske reduksjonsmetoder kan imidlertid også anvendes. Denne pyrrolidonkarboksylsyreester kan omdannes til det cykliske aminderivat som bærer en spirocyklisk ring og en tertbutoksykarbonylaminosubstituent ved hjelp av Crutius-reaksjonen, i tertbutanol, av den frie karboksylsyre som er oppnådd ved spalting av esteren ved hjelp av kjente metoder slik som hydrolyse eller hydrogenolyse. Reduksjonen av pyrrolidonet som bærer en spirocyklisk ring og en aminosubstituent etter fjerningen av tertbutoksykarbonylgruppen, gir pyrrolidinderivatet med en spirocykliske ring og en aminosubstituent. Reduksjonen av pyrrolidonkarboksylsyreester med metallhydrider slik som litiumaluminiumhydrid, gir pyrrolidinderivatet som bærer en spirocyklisk ring og en hydroksymetylsubstituent.

Kinolonderivater som bindes til et slikt spiroringholdig cyklisk amin kan omfatte bicykliske forbindelser som f.eks. 1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre og 1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre, og tricykliske forbindelser slik som 2,3-dihydro-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de]-[1,4]benzooksazin-6-karboksylsyre, 2,3-dihydro-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzotiazin-6-karboksylsyre, 6,7-dihydro-

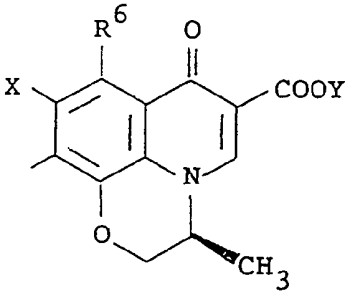
1,7-diokso-1H,5H-benzo[ij]kinolizin-2-karboksylsyre og 6,7-dihydrobenzo[ij]kinolizin-2-karboksylsyre eller en tetracyklisk forbindelser slik som 9,1-epoksymetano-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-4-karboksylsyre. Delstrukturene derav er vist i det følgende.

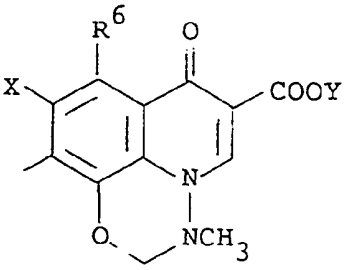


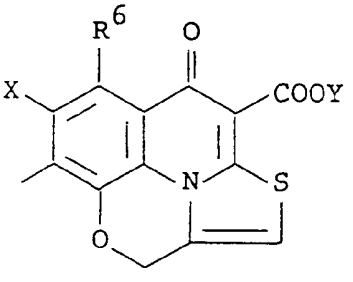
A = $\geq C-R^7$, N,

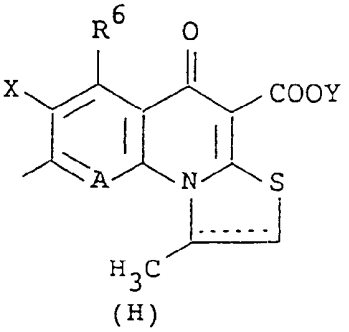


B = O

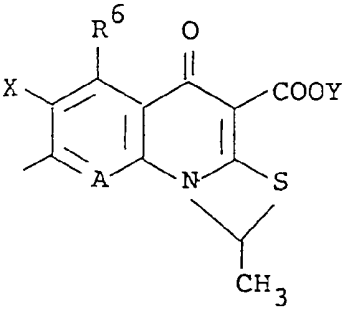






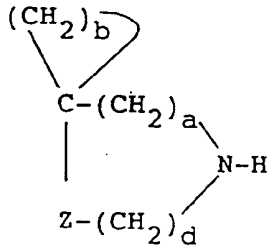


(H)

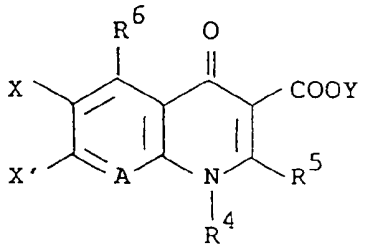


Det spiroringholdige cyklisk amin kan innføres i et kinolonderivat ved prosesser som er beskrevet i europeisk patent (EP)-A-167.763, EP-A-195.841, EP-A-160.578 og EP-A-206.283.

Fremgangsmåten for fremstilling av de foreliggende forbindelser med formel (I) er kjennetegnet ved at et cyklisk amin som bærer en spirocyklisk ring med følgende formel:



hvori a, b, d og Z er som angitt over, omsettes med et halogenert kinolonderivat med følgende formel:



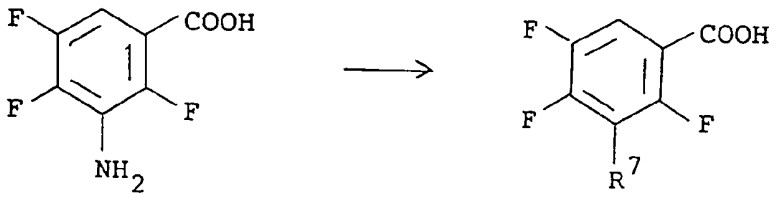
hvori A, R^4, R^5, R^6, Y og X er som angitt over og X' er et halogenatom, og om ønsket omdannes de oppnådde forbindelser til farmasøytisk tålbare salter derav.

Således, når det spiroringholdige cykliske amin omsettes med et 7-halokinolonderivat, bindes nitrogenatomet i pyrrolidinringen til 7-stillingen i kinolonringen til å gi det ønskede kinolonderivat.

I utgangskinolonderivatet, for eksempel 1-cyklopropyl-6-

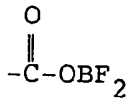
fluor-7-halo-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre, kan halogenatomet i 7-stillingen være klor eller fluor. Disse utgangsforbindelser kan syntetiseres ved hjelp av metoder som er gitt i EP-A-167.763 og EP-A-195.841. Andre kinolonforbindelser kan også syntetiseres ved hjelp av kjente prosesser, (for eksempel 7-klor-6-fluor-1-etyl-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre, EP-A-27.752, 9,1-difluor-3-metyl-7-okso-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoksadiazin-6-karboksylsyre, Japan Kokai 88-132891, 9,1-epoksymetano-7,8-difluor-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-4-karboksylsyre, Japan Kokai 89-117888, 7,8-difluor-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-3-karboksylsyre, US patent 4.550.104, 7-halogen-6-fluor-1-metyl-4-okso-4H-[1,3]tiazeto[3,2-a]kinolin-3-karboksylsyre, Japan Kokai 88-107990, 9,10-difluor-3-metyl-2,3-dihydro-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoksazin-6-karboksylsyre, EP-A-47.005).

I metoden som er beskrevet i EP-A-195.841, syntetiseres mellomproduktet 3-klor-2,4,5-trifluorbenzosyre i 10 reaksjonstrinn. I motsetning til dette, har man i overensstemmelse med den foreliggende oppfinnelse utviklet en fremgangsmåte for syntetisering av ovennevnte forbindelse i ett trinn idet man starter med 3-amino-2,4,5-trifluorbenzosyre. Denne prosess kan også anvendes for andre benzosyrederivater.



Videre, som et utgangsmaterial som skal omsettes med det spiroringholdige amin, er det mulig å anvende et kinolonderivat hvis karboksylgruppe i 3-stillingen (eller 3-ekvivalentstillingen) er forestret med en substituert borforbindelse. Denne ester kan for eksempel være en forbindelse med følgende substituentgruppe i 3-stillingen (eller 3-ekvivalentstillingen) av kinolonringen, og danner et chelat med kar-

bonylgruppen i 4-stillingen (eller 4-ekvivalentstillingen) i kinolonringen.



Ovennevnte fluoratom kan være et annet halogenatom eller en acetoksygruppe.

Denne dihalogenerte borforbindelse kan lett fremstilles fra et fritt karboksylsyrederivat og en passende trihalogenert borforbindelse slik som et bortrifluorideterkompleks.

Således suspenderes eller oppløses karboksylsyrederivatet i en eter, slik som dietyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller dioksan, og et overskudd av bortrifluoriddietyleterkompleks tilsettes. Blandingen omrøres ved romtemperatur. Reaksjonen kan gjennomføres ved romtemperatur, men om nødvendig ved oppvarming til omtrent 100°C. Reaksjonen fullføres i løpet av 30 minutter til 24 timer. Da reaksjonsproduktet generelt presipiterer, samles presipitatet, vaskes med et inert løsningsmiddel slik som eter og tørkes under redusert trykk (EP-A-206.283).

Derivatene hvori karboksyldelen i 3-stillingen (eller 3-ekvivalentstillingen) er blitt forestrert, kan anvendes som syntetiske mellomprodukter eller medisinforløpere. Estere slik som alkylester, benzylester, alkoksyalkylester, fenylalkylester eller fenylester er for eksempel anvendbare som syntetiske mellomprodukter.

Reaksjonen for innføring av det spiroringholdig cykliske amin gjennomføres generelt i nærvær av en syreakseptor. Syreakseptoren kan være en organisk base eller en uorganisk base, men anvendelse av en organisk base er generelt foretrukket.

Foretrukne organiske baser omfatter tertiære aminer inklusiv trialkylaminer slik som trietylamin, tripropylamin, N,N-diiso-

propyletylamin og tributylamin, anilinforbindelser slik som N,N-dimetylanilin og N,N-dietylanilin, og heterocykliske forbindelser slik som N-metylmorfolin, pyridin og N,N-dimetylaminopyridin.

Eksempler på uorganiske baser omfatter hydroksyder, karbonater og hydrogenkarbonater av alkalimetaller slik som litium, natrium og kalium. Man kan spesifikt nevne litiumhydroksyd, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat og kaliumhydrogenkarbonat.

Det er også mulig å anvende et støkiometrisk overskudd av det spiroringholdig cykliske amin slik at det kan tjene både som reaksjonskomponent og som syreakseptor.

Reaksjonsløsningsmidlet kan være et hvilket som helst løsningsmiddel som er inert overfor reaksjonen. Passende løsningsmidler omfatter acetonitril, amider slik som N,N-dimetylformamid, N-metyl-2-pyrrolidon og N,N-dimetylacetamid, aromatiske hydrokarboner slik som benzen, toluen og xylen, aprotiske polare løsningsmidler slik som dimetylsulfoksyd og sulfolan, lavere alkoholer slik som metanol, etanol, propanol, butanol, amylalkohol, isoamylakohol, cykloheksylalkohol og 3-metoksybutanol, og etere slik som dioksan, dimetylcellosolv, dietylcellosolv og diglym. Når oppløsningsmidlet er vannoppløselig, kan det anvendes i blanding med vann. I et slikt tilfelle, er nevnte syreakseptor foretrukket en organisk base.

Reaksjonen kan gjennomføre i et temperaturområde fra 50 til 180°C, foretrukket fra 80 til 130°C.

Reaksjonstiden er fra 10 minutter til 48 timer og det er generelt tilstrekkelig å gjennomføre reaksjonen fra 30 minutter til 30 timer.

Når det spiroringholdige cykliske amin anvendes i reaksjonen etter beskyttelse av dets ringsubstituentgruppe, kan påfølgende fjerning av beskyttelsesgruppen fra reaksjonsproduktet

gjennomføres ved hjelp av en kjent metode som passer for den spesielle beskyttelsesgruppen, f.eks. ved hydrolyse eller hydrogenolyse.

Når karboksyldelen i 3-stillingen (eller 3-ekvivalentstillingen) ikke er en fri karboksylgruppe, kan derivatet omdannes til fri karboksylsyre ved hjelp av kjente teknikker som er passende for hvert tilfelle. Når den for eksempel er en ester, kan den vanlig anvendte hydrolysereaksjon ved anvendelse av alkalihydroksyd i et vandig medium anvendes. I tilfellet med en borforbindelse, kan metoden hvori man anvender en protonisk substans slik som en alkohol brukes. I dette tilfellet kan en syreakseptor være tilstede i reaksjonssystemet. Man kan for eksempel nevne behandling med etanol i nærvær av trietylamin.

Produktet som er spiroforbindelsen med formel (I) kan renses ved hvilken som helst eller en passende kombinasjon av rekrystallisering, represipitering, behandling med aktivt karbon, ved kromatografi og andre kjente prosedyrer.

Kinolonderivater med en spiroringholdig cyklisk amindel er mere lipofile enn de tilsvarende kinolonderivater uten spiroring og, forventes som sådan å bli bedre absorbert etter oral tilførsel og å utvise antibakteriell aktivitet.

Forbindelsene fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan anvendes som frie forbindelser, som syreaddisjonssalter eller salter av karboksylgrupper derav. Eksempler på slike syreaddisjonssalter omfatter salter av uorganiske syrer slik som hydroklorid, sulfat, nitrat, hydrobromid, hydrojodid og fosfat, og salter av organiske syre slik som acetat, metansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, citrat, maleat, fumarat og laktat.

Eksempler på salter av karboksylgrupper omfatter uorganiske og organiske salter, for eksempel alkalimetallsalter slik som litiumsalt, natriumsalt, kaliumsalt, jordalkalimetallsalter,

slik som magnesiumsalt og kalsiumsalt, ammoniumsalt, trietylaminsalt, N-metylglukamat og tris(hydroksymetyl)aminometansalt.

Disse frie forbindelser, syreaddisjonssalter og salter av karboksylgrupper kan eksistere som hydrater.

På den annen side er kinolonderivater, hvis karboksyldeler er estere, anvendbare som medisinforløpere eller syntetiske mellomprodukter.

Esterne som anvendes som medisinforløpere er estere som lett spaltes til å gi frie karboksylsyrer. Således er for eksempel acetoksymetylester, pivaloyloksymetylester, etoksykarbonyloksyester, cholinester, dimetylaminoetylester, 5-indanylester, ftalidinylester, 5-substituert-2-okso-1,3-diokso-4-yl-metylester og forskjellige oksoalkylestere slik som 3-acetoksy-2-oksobutylester passende.

Forbindelsene fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelse har utmerket antibakteriell aktivitet og kan således anvendes som medisin for mennesker og dyr.

Forbindelsene fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelse som aktiv bestanddel i medisin for mennesker kan anvendes i en dose fra 50 mg til 1 g pr voksen person pr døgn, og foretrukket fra 100 til 300 mg pr voksen person pr døgn. Som medisin for anvendelse i dyr anvendes en dose som strekker seg fra 1 til 200 mg pr kg kroppsvekt pr døgn, foretrukket fra 5 til 100 mg pr kg kroppsvekt pr døgn. Den daglige dose bør justeres i overensstemmelse med slik faktorer som tilsiktet anvendelse (slik som anvendelse som terapeutika eller forebyggende middel), som type, størrelse eller alder på mennesket eller dyret som skal behandles, typen av patogene organismer som skal behandles og utviklede symptomer osv.

Den daglige dose som er beskrevet over kan tilføres fra 1 til 4 ganger pr døgn. Det kan være nødvendig å avvike fra mengden

som er beskrevet over på bakgrunn av de organismer som er tilstede eller av alvorligheten av symptomene.

Forbindelsen fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelse er aktive mot et svært bredt spekter av mikroorganismer hvor det er mulig å forhindre, lindre og/eller helbrede sykdommer forårsaket av slike patogener. Eksempler på påvirkelige bakterier eller bakterieliknende mikroorganismer omfatter Staphylococcus sp., Streptococcus pyogenes, hemolytisk streptococci, enterococci, Streptococcus pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Escherchia coli, Citrobacter sp., Shigella sp., Klebsiella pneumoniae, Enterobacter sp., Serratia sp., Proteus sp., Pseudomonas aeruginosa, Haemofhilus influenzae, Acinetobacter sp., Campylobacter sp. og Clamidiae.

Eksempler på sykdommer som kan behandles, lindres og/eller helbredes ved hjelp av en eller flere av forbindelsene fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelse omfatter pneumoni, kronisk bronkitt, diffus panbronkiolitt, bronkiektasi med infeksjon, sekundære infeksjoner av kroniske respirasjonssykdommer, faryngolaryngitt, tonsilyitt, akutt bronkitt, pyelonefritt, cytisis, prostatitt, epididymitt, gonokokk-uretritt, ikke-gonokokk-uretritt, follikulitt, furunkel, furunkulose, karbunkel, erysipelas, flegmone, lymfangitt/lymfadenitt, felon, subkutan absess, spiradenitt, akne konglobata, infeksiøs aterom, perianal absess, mastadenitt, superfisiell sekundær infeksjon etter traume, forbrenning eller operativ traume, cholecystitt, cholangitt, otitis media, sinusitt, blefaritt, hordeolum, dakryocystitt, tarsadenitt, keratohelkose, basillær dysenteri og enteritt.

Eksempler på mottakelige mikroorganismer som gir veterinærsykdommer omfatter Escherichia sp., Salmonella sp., Pasteurella sp., Haemophysalis sp., Bordetella sp., Staphylococcus sp., og Mycoplasma sp. I det etterfølgende gis noen eksempler på veterinærsykdommer, hvor de for fjærfe omfatter kolibasillose, pullorum-sykdom, avian paratyfose, fjærfekolera, infeksiøs coryza, stafylokokkinfeksjoner og mykoplasma-sykdommer; og

sykdommer hos svin omfatter kolibasillose, salmonellose, pasteurellose, hemofylus infeksjon, atropisk rhinitt, eksdudativ epidermitt og mykoplasma-sykdommer; og sykdommer hos storfe omfatter kolibasillose, salmonellose, blødende septikemi, mykoplasma-sykdommer, bovin smittsom pleurponeumoni og bovin mastese, sykdommer hos hunder omfatter koliform sepsis, salmonellose, blødende septikemi, pyometra og cystitt, og sykdommer hos katter omfatter blødende pleuritt, cystitt, kronisk rhinitt; og sykdommer hos kattunger omfatter bakteriell enteritt og mykoplasma-sykdommer.

De farmasøytiske preparater som inneholder en eller flere av forbindelsene fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelse som aktive bestanddeler kan fremstilles i overensstemmelse med vanlige fremstillingsmetoder. Eksempler på farmasøytiske preparater for oral tilførsel omfatter tabletter, pulvere, granuler, kapsler, oppløsninger, siruper, eliksirer og oljeaktige eller vandige suspensjoner.

Preparatene i fast form kan inneholde en eller flere av de aktive forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen sammen med vanlig anvendte hjelpestoffer slik som fyllstoffer, ekstendere, bindemidler, fuktighetsbevarende midler, absorpsjonsøkende midler, fuktemidler, adsorpsjonsmidler og smøremidler. De flytende preparater kan omfatte oppløsninger, suspensjoner eller emulsjoner. Disse kan i tillegg til en eller flere aktive forbindelser inneholde vanlig anvendte hjelpestoffer slik som oppløsningsmidler, emulgeringsmidler, stabilisatorer eller konserveringsmidler. Oppløsningene omfattende en eller flere forbindelser fremstilt i overensstemmelse med oppfinnelsen som kan inneholde de ovennevnte bestanddeler fylles i beholdere slik som ampuller eller små medisinflasker og denne oppløsning kan ytterligere bringes i fast form ved frysetørking. De frysetørkede preparater oppløses med et fortynningsmiddel ved tilførsel. Beholderen kan enten inneholde en enkel dose eller flere doser.

Eksempler på topiske preparater omfatter oppløsninger, suspensjoner, emulsjoner, salver, gel, kremer, lotion og spray.

Forbindelsen fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan også tilføres til dyr som orale eller ikke-orale veterinærmedisiner. Slike medisiner kan tilføres i form av en blanding med fôr eller vann. Preparater for veterinærmedisin eller tilsetninger kan fremstilles i henhold til vanlig anvendte kjente metoder og slike preparater omfatter pulvere, fine granuler, granuler, oppløselige pulvere, siruper, oppløsninger og injeksjoner.

I det etterfølgende gis eksempler på slike preparater.

Preparateksempel 1

Hver kapsel inneholder:

Forbindelse 32b	100,0 mg
Maisstivelse	23,0 mg
Kalsiumkarboksymetylcellulose	22,5 mg
Hydroksypropylmetylcellulose	3,0 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	150,0 mg

Preparateksempel 2

En oppløsning inneholder:

Forbindelse 31b	1 til 10 g
Eddiksyre eller natriumhydroksyd	0,5 til 1 g
Etyl-p-hydroksybenzoat	0,1 g
Renset vann	88,9 til 98,4 g
	100,0 g

Preparateksempel 3

Et pulver for blanding med fôr inneholder:

Forbindelse 55b	1 til 10 g
Maisstivelse	98,5 til 89,5 g
Lett vannfri kiselsyre	0,5 g
	100 g

UNDEREKSEMPEL 1

Syntese av 7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan

1) etyl-1-acetyl-1-cyklopropankarboksylat (forbindelse 2)

Til 10,4 g etylacetoacetat ble det tilsatt 15 g 1,2-dibrometan, 23 g kaliumkarbonat og 150 ml N,N-dimetylformamid (DMF) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 døgn. Etter at uoppløselige substanser var filtrert, ble filtratet konsentrert til tørrhet under redusert trykk og til resten ble det tilsatt vann. Blandingen ble ekstrahert med kloroform. Ekstratet ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Den lysegule oljeaktive rest ble deretter underkastet vakuumdestillasjon til å gi 7,5 g av tittelforbindelse 2 som en fraksjon som koker ved 70 - 71°C/2-3 mmHg.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1,30 (3H, t, J = 7 Hz), 1,48 (4H, s), 2,49 (3H, s), 4,24 (2H, q, J = 7 Hz)

2) 5-benzyl-4,8-diokso-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 4)

I 50 ml etanol ble det oppløst 7 g av forbindelse 2 og deretter ble 8,0 g brom tilsatt dråpevis under omrøring ved romtemperatur. Etter 2 timers omrøring ved denne temperatur, ble overskudd av brom og løsningsmiddel fjernet under redusert trykk til å gi etyl-1-bromacetyl-1-cyklopropankarboksylat (forbindelse 3). Dette produkt ble oppløst som sådan, dvs. uten rensing, i 50 ml etanol og 12 g benzylamin ble tilsatt dråpevis dertil under omrøring og avkjøling på is. Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 24 timer, hvoretter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble oppløst i 200 ml kloroform og oppløsningen ble vasket med 1 N saltsyre og en mettet vandig natriumkloridløsning i den angitte rekkefølge og tørket over vannfri natriumsulfat.

Løsningsmidlet ble deretter fjernet og resten ble underkastet silikagelkromatografi ved anvendelse av 2 % metanol-kloroform som elueringsmiddel. Man oppnådde 2,3 g av tittelforbindelse 4 i form av lysegule krystaller.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1,6-1,8 (4H, m), 3,78 (2H, s), 4,68 (2H, s), 7,2-7,45 (5H, br s)

3) 5-benzyl-7-(hydroksyimino)-4-okso-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 5)

Til 670 mg av forbindelse 4 ble det tilsatt 700 mg hydroksylaminhydroklorid, 200 mg trietylamin og 10 ml etanol. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og resten ble oppløst i 10 % vandig sitronsyre og ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble ekstrahert med 1 N vandig natriumhydroksyd og det vandige lag ble surgjort med konsentrert saltsyre og ekstrahert med kloroform. Denne ekstrakt ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk til å gi 490 mg av tittelforbindelsen 5 i form av fargeløse krystaller.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1,3-1,7 (4H, m), 3,80* og 4,10* (2H, s), 4.60** og 4,70** (2H, s), 7,38 (5H, arm)

(*, **: en blanding av syn- og anti-isomerer)

4) 7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 7)

I 80 ml tørr tetrahydrofuran ble det oppløst 490 mg av forbindelse 5 etterfulgt av tilsetning av 500 mg litiumaluminiumhydrid og blandingen ble kokt med tilbakeløp i 8 timer. Deretter ble 0,5 ml vann, 0,5 ml av en 15 % vandig natriumhydroksydløsning og 1,5 ml vann tilsatt dertil ved romtemperatur i nevnte rekkefølge og de uoppløselige substanser ble avfiltrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk til å gi 7-amino-5-benzyl-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 6). Dette produkt ble oppløst som sådan dvs. uten rensing, i 20 ml etanol og etter tilsetning av 10 % palladium-på-karbon, ble katalytisk hydrogenering gjennomført ved 4,5 kg/cm^2 og

50°C. Etter 6 timers reaksjon, ble katalysatoren avfiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk ved en temperatur som ikke var over romtemperatur. Ovennevnte prosedyre ga tittelforbindelse 7 som et urent produkt. Denne forbindelse 7 ble anvendt, uten rensing, i forskjellige reaksjoner.

5) 7-[(R)-N-p-toluensulfonylpropyl]amino-5-benzyl-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 8)

En blanding av 2,8 g av forbindelse 6, 1,5 g trietylamin og 50 ml metylenklorid ble fremstilt, og en oppløsning av (R)-N-p-toluensulfonylpropylklorid (fremstilt fra 4 g (R)-N-p-toluensulfonylprolin og en overskuddsmengde tionylklorid) i 10 ml metylenklorid ble tilsatt dråpevis til ovennevnte blanding over en tidsperiode på 10 minutter med avkjøling på is og omrøring. Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og mettet vandig natriumklorid og tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og resten ble underkastet "flash"-kolonnekromatografi (silikagel 80 g). Fra etylacetat-fraksjonen, ble 3,5 g av tittelforbindelse 8 oppnådd i form av en sirup.

6) 7-[(R)-N-p-toluensulfonylpropyl]amino-5-benzyloksykarbonyl-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 9) og optiske isomerer (forbindelse 9a og forbindelse 9b)

Til 4 ml tørr metylenklorid ble det tilsatt 3,5 g av forbindelse 8 og 2,5 ml benzylklorkarbonat og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Etter at 4 ml benzylklorkarbonat var tilsatt, ble blandingen omrørt i 5 timer. Deretter ble kloroform tilsatt til reaksjonsblandingen. Blandingen ble vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonat og mettet vandig natriumklorid i nevnte rekkefølge og tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og resten ble underkastet "flash"- kolonnekromatografi (silikagel 85 g). Fra etylacetat-n-heksan (2:1-4:1, v/v) fraksjonen, ble 3 g av tittelforbindelse 9 oppnådd i form

av en lysegul olje. Denne oljen ble umiddelbart underkastet HPLC til å gi 1,40 g av forbindelse 9a og 1,45 g av forbindelse 9b.

Kolonne:	Nucleosil 50-5 (20 x 250 mm)
Elueringsmiddel:	etylacetat
Strømningshastighet:	11 ml/min.
Retensjonstid.	9a: 19,5 min.
	9b: 21 min.

9a: $[\alpha]_D$ +133,6° (c = 0,75 kloroform)

9b: $[\alpha]_D$ + 76,0° (c = 0,85 kloroform)

7) Optisk aktiv 7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 7a og forbindelse 7b)

1,4 g av forbindelse 9a ble oppløst i 20 ml etanol etterfulgt av tilsetning av 15 ml av en 2 N vandig natriumhydroksydløsning. Blandingen ble kokt med tilbakeløp i 19 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter surgjort med konsentrert saltsyre og vasket to ganger med kloroform og en gang med acetylacetat. Det vandige lag ble deretter konsentrert under redusert trykk til å gi en fargeløs fast rest. Til denne fargeløse faste rest ble det tilsatt 10 ml 50 % vandig natriumhydroksyd og blandingen ble destillert under redusert trykk til å gi en vandig oppløsning inneholdende forbindelse 7a. Dette destillat ble anvendt som sådan i neste reaksjon.

Den andre forbindelse 7b ble også oppnådd fra forbindelse 9b på samme måte.

8) 7-tertbutoksykarbonylamino-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 11)

I 30 ml tetrahydrofuran ble det oppløst 800 mg av forbindelse 6 etterfulgt av tilsetning av 1,2 g 2-(tertbutoksykarbonyloksyimino)-2-fenylacetonitril (BOC-ON) ved romtemperatur og blandingen ble omrørt ved denne temperatur i 2 timer. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og til resten ble det tilsatt kloroform. Blandingen ble ekstrahert med en 10 % vandig sitronsyreløsning. Sitronsyreekstrakten ble justert til pH større eller lik 10 med 1 N vandig natrium-

hydroksyd og ekstrahert med kloroform. Ekstrakten ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk til å gi 900 mg 7-tertbutoksy-karbonylamino-5-benzyl-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 10). 870 mg av forbindelse 10 ble oppløst i 15 ml etanol og en katalytisk hydrogenering ble gjennomført ved 40°C og ved 4,5 kg/cm² i nærvær av 500 mg 10 % palladium-på-karbon i 2 timer. Katalysatoren ble deretter avfiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelse 11. Dette produkt ble anvendt uten rensing i substitusjons-reaksjonen.

UNDEREKSEMPEL 2

Syntese av optisk aktiv 7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan

1) 5-[(R)-fenyletyl]-4,7-diokso-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 12)

35,7 g av forbindelse 2 ble oppløst i 200 ml etanol og deretter ble 40 g brom tilsatt dråpevis ved omrøring ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, hvoretter bromoverskudd og løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk til å gi etyl-1-bromacetyl-1-cyklopropankarboksylat (forbindelse 3). Dette produkt ble oppløst, uten rensing, i 200 ml etanol og under avkjøling på is og omrøring, idet 33 g R-(+)-1-fenyletylamin og 27 g trietylamin samtidig ble tilsatt dråpevis over en periode på 1 time. Deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 døgn. Deretter ble uoppløselige substanser avfiltrert og etanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble oppløst i 300 ml etylacetat og oppløsningen ble vasket påfølgende med 1 N saltsyre, mettet vandig natriumhydrogenkarbonat og mettet vandig natriumklorid. Det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og resten ble underkastet silikagel (200 g) kolonnekromatografi ved anvendelse av kloroform-2% metanol/kloroform som elueringsmiddel. Prosedyren ga tittelforbindelse 12 i form av fargeløse krystaller.

Smp: 98-103°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1,4-1,8 (4H, m), 1,62 (3H, d, J = 7,2 Hz)
3,5 (1H, d, J = 18 Hz), 3,9 (1H, d, J = 18 Hz)
5,82 (1H, q, J = 7,2 Hz), 7,36 (5H, s)

2) 5-[(1R)-fenyletyl]-7-hydroksyimino-4-okso-5-azaspiro-[2,4]heptan (forbindelse 13)

Til 3,35 g av forbindelse 12 ble 1,6 g hydroksylaminhydroklorid, 2,3 g trietylamin og 80 ml etanol tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og resten ble ekstrahert med kloroform. Ekstrakten ble vasket med 10 % vandig sitronsyre og mettet vandig natriumklorid. Det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Prosedyren ga 3,5 g av tittelforbindelse 13 i form av fargeløse krystaller.

Smp.: 188-194°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1,2-1,4 (2H, m), 1,53 (3H, d, J = 7,2 Hz, & 2H, m),
3,8 (1H, d, J = 18 Hz), 4,16 (1H, d, J = 18 Hz),
5,63 (1H, q, J = 7,2 Hz], 7,32 (5H, s)

3) 7-amino-4-okso-5-[(1R)-fenyletyl]-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 14a og 14 b)

Til 150 ml metanol ble det tilsatt 3,5 g av forbindelse 13 og 7,5 ml Raney-nikkel. Katalytisk reduksjon ble gjennomført ved romtemperatur i 12 timer. Etter at katalysatoren var avfiltrert, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk og resten ble underkastet silikagel (100 g) kolonnekromatografi ved anvendelse av 5 % metanol/kloroform som elueringsmiddel. Prosedyren ga 1,0 g av forbindelse 14b (oppnådd fra den tidligere eluerte fraksjon) og 0,8 g av forbindelse 14a i form av fargeløse oljer.

14b: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

0,8-1,4 (4H,m), 1,52 (3H, d, J = 7 Hz),

2,87 (1H, dd, J = 10, 3 Hz), 3,3-3,9 (2H, m),
4,27 (2H, br s), 5,42 (1H, q, J = 7Hz),
7,29 (5H, s)

14a: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:
0,6-1,3 (4H, m), 1,40 (2H, s),
1,53 (3H, d, J = 7,2 Hz),
2,99 (1H, dd, J = 12,8, 7,2 Hz)
3,15-3,45 (2H, m), 5,52 (1H, q, J = 7,2 Hz)
7,30 (5H, s)

4) 7-amino-5-[(1R)-fenyletyl]-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 15a og forbindelse 15b)

Til 50 ml tørr tetrahydrofuran ble det tilsatt 1,0 g av forbindelse 14b og 500 mg litiumaluminiumhydrid og blandingen ble kokt med tilbakeløp i 17 timer. Etter avkjøling, ble det påfølgende tilsatt til reaksjonsblandingen, 0,5 ml vann, 0,5 ml 15 % vandig natriumhydroksyd og 1,5 ml vann og blandingen ble ytterligere omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Det uoppløselige material ble deretter fjernet ved filtrering og vasket med tetrahydrofuran. Vaskeløsningene og filtratet ble kombinert og tørket. Til slutt ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk til å gi 940 mg av tittelforbindelse 15b i form av en lys gul olje. Likeledes, ble 755 mg av forbindelse 15a fremstilt fra 800 mg av forbindelse 14a.

15b: ^{1}H-NMR ($CDCl^2$) δppm:
0,2-0,8 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,6 Hz),
1,6-2,0 (2H, br m), 2,2-3,1 (4H, m),
3,24 (1H, q, J = 6,6 Hz), 3,5-3,9 (1H, m),
7,28 (5H, br s)

15a: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:
0,3-0,9 (4H, m) 1,36 (3H, d, J = 6,7 Hz)
1,8-2,2 (2H, m), 2.2-3,2 (4H, m),
3,24 (1H, q, J = 6,7 Hz), 3,6-3,9 (1H, m),
7,28 (5H, br s)

5) 7-(tertbutoksykarbonylamino)-5-[(1R)-fenyletyl]-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 16a og 16b)

Til 20 ml tørr tetrahydrofuran ble det tilsatt 764 mg av forbindelse 15b og 1,3 g BOC-ON. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket to ganger med 1 N vandig natriumhydroksyd og en gang med vann og ekstrahert med 10 % vandig sitronsyre. Etter at det vandige lag var fjernet med etylacetat, ble det gjort alkalisk med 15 % vandig natriumhydroksyd under avkjøling og deretter ekstrahert med 3 deler kloroform. De organiske lag ble kombinert, vasket med mettet vandig natriumklorid og tørket og løsningsmidlet ble fjernet. Resten ble underkastet silikagel (20 g) kolonnekromatografi med kloroform-metanol (20:1, 10:1) som elueringsmiddel. Prosedyren ga 690 mg av tittelforbindelse 16b. Ved henstand, krystalliserte produktet. Krystallene ble vasket med n-heksan. Tittelforbindelse 16a ble også fremstilt på samme måte.

16b: fargeløse krystaller

Smp.: 103-105°C

$[\alpha]_D$ -15,2° (c = 1.475, kloroform)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

0.4-0.9 (4H, M), 1.36 (3H, d, J = 7.2 Hz),
1.44 (9H, s), 2.42 (2H, AB q, J = 10.2 Hz),
2.79 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.24 (1H, q, J = 7.2 Hz),
3.6-4.0 (1H, m), 4.6-5.1 (1H, br d), 7.28 (5H, s)

Elementanalyser for $C_{19}H_{28}N_2O_2$

Beregnet: C 72.12, H 8.92, N 8.85

Funnet: C 71.63, H 9.07, N 8.64

16a: fargeløse krystaller

Smp.: 94-97°C

$[\alpha]_D$ +47,6° (c = 0,89, kloroform)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

0.4-0.9 (4H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.6 Hz),
1.40 (9H, s), 2.29 (1H, d, J = 9 Hz),
2.44 (1H, dd, J = 10.8, 3.6 Hz),

2.77 (1H, d, J = 9 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 10.8, 5.3 Hz), 3.22 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.6-3.9 (1H, m), 4.7-5.2 (1H, br d), 7.27 (5H, s)

Elementanalyser for C_{19} $H_{28}N_2O_2$
Beregnet: C 72.12, H 8.92, N 8.85
Funnet: C 71.86, H 9.36, N 8.68

6) 7-tertbutoksykarbonylamino-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 11a og forbindelse 11b, optisk isomer av forbindelse 11)

Til 30 ml etanol ble det tilsatt 650 mg av forbindelse 16b og 500 mg palladium-på-karbon (50% vann) og den katalytiske reduksjon ble gjennomført ved 4,2 atm. og reaksjonskolben ble oppvarmet med en wolframlampe. Reduksjonsreaksjonen ble gjennomført i 6 timer. Katalysatoren ble deretter avfiltrert og modervæsken ble kondensert til tørrhet under redusert trykk. Den resulterende oljeaktige rest ble fortynnet med etylacetat og ekstrahert to ganger med 10% vandig sitronsyre. Det vandige lag ble gjort alkalisk med 15% vandig natrium-hydroksyd og ekstrahert med tre deler kloroform. Kloroform-lagene ble samlet, vasket med vann og tørket og løsningsmidlet ble fjernet til å gi 440 mg av tittelforbindelse 11b i form av et urent produkt. Tittelforbindelsen 11a ble også fremstilt på en lignende måte. ^{1}H-NMR-spektra av forbindelsene 11b og 11a var fullstendig overensstemmende.

17b: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:
0.4-1.0 (4H, m), 1.42 (9H, s),
2.71 (1H, d, J = 10.2 Hz),
2.92 (1H, dd, J = 10.8, 3.6 Hz),
3.01 (1H, d, J = 10.2 Hz),
3.33 (1H, dd, J = 10.8, 5.4 Hz), 3.5-3.9 (1H, m),
5.0-5.4 (1H, br d)

UNDEREKSEMPEL 3
Syntese av 4,7-diazaspiro[2,5]oktan

1) Cyklopropan-1,1-dibromamid (forbindelse 18)

14,0 g cyklopropan-1,1-diamid (17) ble suspendert i 35 g brom og under omrøring ved romtemperatur, ble 130 ml av en vandig kaliumhydroksydløsning fremstilt ved anvendelse av 14 g kaliumhydroksyd, tilsatt dråpevis. Etter 1 times omrøring, ble reaksjonsblandingen avkjølt på is og de oppnådde krystaller ble samlet ved filtrering, vasket med isvann og tørket i luft. Krystallene ble deretter tørket under redusert trykk ved 66°C i 2 timer til å gi 28,6 g av tittelforbindelse 18.

2) 4,6-diazaspiro[2,4]heptan-5,7-dion (forbindelse 19)

Til en natriummetoksydløsning fremstilt fra 9,1 g natriummetall og tørr metanol ble det tilsatt 26 g av forbindelse 18 under avkjøling på is og omrøring. Etter fjerning av isbadet, ble blandingen ytterligere omrørt hvorved den interne temperatur steg gradvis fra omtrent 5°C og deretter, etter omtrent 20°C, steg den raskt til kokepunktet for metanol. Reaksjonsblandingen ble kokt med tilbakeløp i 10 min. og deretter avkjølt til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk og aceton ble tilsatt til resten. Krystallene ble samlet ved filtrering og vasket med aceton. Vaskeløsningene og filtratet ble kombinert og konsentrert under redusert trykk. Prosedyren ga tittelforbindelse 19 i form av et urent produkt. Dette produkt ble anvendt uten rensing i neste reaksjon.

3) 1-aminocyklopropankarboksylsyre (forbindelse 20) og 1-tertbutoksykarbonylaminocyklopropankarboksylsyre (forbindelse 21)

Ovennevnte urene forbindelse 19 ble oppløst i 60 ml vann etterfulgt av tilsetning av 15 g bariumhydroksyd. Blandingen ble oppvarmet i en autoklav av rustfritt stål ved en ekstern temperatur på 170°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen fikk deretter stå over natten og det separerte bariumkarbonat ble avfiltrert. Deretter ble ammoniumkarbonat tilsatt til filtratet og det presipiterte bariumkarbonat ble avfiltrert. Filtratet ble konsentrert til å gi tittelforbindelsen 20 i form av et urent produkt. Denne forbindelse 20 ble under-

kastet, uten rensing, tertbutoksykarbonylering med BOC-ON til å gi 2,5 g av tittelforbindelsen 21.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1.85 (2H, t), 2.05 (9H, s), 2.15 (2H, t)

4) etyl-(1-tertbutoksykarbonylamino-1-cyklopropyl-karbonylamino)acetat (forbindelse 22)

700 mg av forbindelse 21 ble oppløst i 50 ml dioksan etterfulgt av tilsetning av 800 mg dicykloheksylkarbodiimid og 600 mg glycinetylesterhydroklorid. Deretter, med omrøring ved romtemperatur, ble 10 ml av en dioksanløsning av 400 mg trietylamin gradvis tilsatt dråpevis og blandingen ble ytterligere omrørt i 3 timer. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og resten ble underkastet silikagelkolonnekromatografi ved anvendelse av 5 % metanol-kloroform som elueringsmiddel. Prosedyren ga 700 mg av tittelforbindelsen 22.

5) etyl-(1-amino-1-cyklopropylkarbonylamino)acetat (forbindelse 23)

Til 680 mg av forbindelse 22 ble det tilsatt 10 ml trifluoreddiksyre og 0,5 g anisol. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt vandig kaliumkarbonat og pH ble justert til over 10. Blandingen ble mettet med natriumklorid og ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Prosedyren ga 410 mg av forbindelse 23.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

0.85(2H, t), 1.28 (3H, t), 1.46 (2H, t, J = 4 Hz),
1.68 (2H, br s), 4.21 (2H, t, J = 7 Hz),
4.40(2H, d, J = 7 Hz)

6) 4,7-diazaspiro[2,5]oktan-5,8-dion (forbindelse 24)

Når 500 mg av forbindelse 23 ble oppvarmet på et oljebad ved 220°C, skummet den og gikk deretter over i fast form. Oppvarmingen fortsatte i 20 min. og reaksjonssystemet ble der-

etter avkjølt til romtemperatur. Prosedyren ga tittelforbindelse 24 i form av et urent produkt.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm:

0.96(2H, t), 1.17 (2H, t, J = 4 Hz),

3.86(2H, J = 3 Hz), 8.0, 8.25 (hver 1H, br s)

7) 4,7-diazaspiro[2,5]oktan (forbindelse 25)

350 mg av forbindelse 24 ble suspendert i 200 ml tørr tetrahydrofuran etterfulgt av tilsetning av 0,6 g litiumaluminiumhydrid. Blandingen ble kokt med tilbakeløp i 14 timer. Til denne reaksjonsblanding ble det deretter tilsatt 0,6 g vann, 0,6 g 15 % vandig natriumhydroksyd og 1,8 g vann i nevnte rekkefølge under avkjøling på is og det oppnådde presipitat ble fjernet ved filtrering. Presipitatet ble godt vasket med tetrahydrofuran og eter og vaskeløsningene og filtratet ble kombinert. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen 4,7-diazaspiro[2,5]oktan (25) som et urent produkt. Dette produkt ble underkastet substitusjonsreaksjonen uten ytterligere rensing.

UNDEREKSEMPEL 4

Syntese av benzosyrederivater

1) 3-klor-2,4,5-trifluorbenzosyre (forbindelse 27)

9,3 g vannfri kuproklorid og 8,8 g tertbutylnitritt ble tilsatt til 150 ml acetonitril og under omrøring og oppvarming ved 60°C ble 11 g 3-amino-2,4,5-trifluorbenzosyre (26) (et kommersielt produkt) tilsatt. Blandingen ble omrørt i 20 min. Etter avkjøling, ble 500 ml 15 % saltsyre tilsatt og blandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Ekstrakten ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk. Til slutt ble resten underkastet silikagel (100 g) kolonnekromatografi ved anvendelse av kloroform som elueringsmiddel. Prosedyren ga 8,4 g 3-klor-2,4,5-trifluorbenzosyre (27) som fargeløse nåler.

Smp.: 114-115°C

Elementanalyser for $C_7H_2ClF_3O_2$

Beregnet: C 39.93, H 0.96
Funnet: C 39.87, H 1.04
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:
7.76 (1H, ddd, J = 6.5, 8.5, 9.9 Hz),
8.6-9.2 (1H, br s)

2) 2,4,5-trifluor-3-jodbenzosyre (forbindelse 28)

10 g kuprojodid og 8,8 g tertbutylnitritt ble tilsatt til 150 ml acetonitril og under omrøring ved 60°C ble 11 g 3-amino-2,4,5-trifluorbenzosyre tilsatt. Omrøringen ble fortsatt i 20 min. og etter avkjøling ble 500 ml 15 % saltsyre tilsatt. Blandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble kromatografert på 100 g silikagel ved anvendelse av kloroform som elueringsmiddel. Fraksjonene som inneholdt den tilsiktede forbindelse ble samlet og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Til slutt ble resten krystallisert fra n-heksan til å gi 8,4 g av tittelforbindelse 28 i form av fargeløse krystaller.

Smp.: 121-122°C
Elementanalyser for $C_7H_2F_3IO_2 \cdot \frac{1}{4}H_2O$
Beregnet: C 28.26, H 0.51
Funnet: C 28.19, H 0.76
MS m/z: 302 (M^+)

Ved anvendelse av vannfri kuprobromid, men forøvrig på samme måte som angitt over, ble 3-brom-2,4,5-trifluorbenzosyre (forbindelse 29) syntetisert.

Smp.: 124-125°C

3) 2,4,5-trifluorbenzosyre (forbindelse 30)

3-1 Direkte deaminering

1,8 g tertbutylnitritt ble oppløst i 5 ml tørr dimetylformamid og under omrøring ved 60°C ble 2,0 g 3-amino-2,4,5-trifluorbenzosyre tilsatt. Blandingen ble ytterligere omrørt i 20

min. Reaksjonsblandingen ble deretter helt over i 50 ml vann og ekstrahert med dietyleter. Det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Resten ble underkastet silikagelkolonnekromatografi ved anvendelse av kloroform som elueringsmiddel. Prosedyren ga 1,1 g krystaller av tittelforbindelse 30.

3-2 Reduksjon av bromforbindelsen

En blanding bestående av 5,0 g 3-brom-2,4,5-trifluorbenzosyre (29), 30 ml eddiksyre, 2,0 g natriumacetat og 1,0 g 5 % palladium-på-karbon ble underkastet en reduksjonsreaksjon i en hydrogenatmosfære i 4 timer. Katalysatoren ble deretter avfiltrert og filtratet ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med etylacetat og ekstrakten ble vasket med vann og tørket over vannfri natriumsulfat. Til slutt ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk til å gi 3,2 g av tittelforbindelse 30 i form av fargeløse krystaller.

30: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

7.10 (1H, ddd, J = 6.5, 9, 9Hz), 7.96 (1H, ddd, J = 6.3, 8.5, 9.8 Hz), 9.2-9.6 (1H, br s)

EKSEMPEL 1

7-(7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 31)

300 mg 7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan (7) og 250 mg 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre ble tilsatt til 5 ml dimetylsulfoksyd. Blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 30 min. Etter avkjøling, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk og resten ble krystallisert ved tilsetning av etanol. De resulterende urene krystaller ble samlet ved filtrering, suspendert i etanol og oppløst ved tilsetning av 28 % vandig ammoniakk. Til denne oppløsning ble det tilsatt 50 mg aktivt karbon og blandingen ble filtrert. Filtratet ble konsentrert ved oppvarming og de resulterende krystaller ble samlet ved filtrering. Prosedyren ga 170 mg av tittelforbindelsen 31.

Smp.: 238-245°C
Elementanalyser for $C_{19}H_{19}F_2O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$
Beregnet: C 59.37, H 5.24, N 10.93
Funnet: C 59.63, H 5.71, N 10.85

EKSEMPEL 2

Synteser av optiske isomerer (forbindelse 31a og forbindelse 31b) av forbindelse 31.

140 mg 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre ble suspendert i 2 ml dimetylsulfoksyd etterfulgt av tilsetning av 66 mg trietylamin og ytterligere en overskuddsmengde av en vandig oppløsning av den optisk aktive aminoforbindelse 7a. Blandingen ble holdt ved 120°C i 3 timer. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og resten ble renset ved preparativ TLC (utviklet med bunnlaget av kloroform-metanol-vann = 7:3:1). De resulterende krystaller ble rekrystallisert fra etanol-28 % vandig ammoniakk til å gi 40,5 mg av forbindelse 31a i form av lyse gule mikrokrystaller.

Ved anvendelse av forbindelse 7b på forøvrig samme måte, ble 34 mg av forbindelse 31b også oppnådd.

(+)-7-(7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (31a)

Smp.: 221-235°C (spalting)
$[\alpha]_D$ +116,2° (c = 0,575, konsentrert vandig ammoniakk)
Elementanalyser for $C_{19}H_{19}F_2O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$
Beregnet: C 59.37, H 5.24, N 10.93
Funnet: C 59.31, H 5.02, N 10.93

(-)-7-(7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (31b)

Smp.: 227-240°C (spalting)
$[\alpha]_D$ -106,3° (c = 0,365, konsentrert vandig ammoniakk)
Elementanalyser for $C_{19}H_{19}F_2N_3O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet: C 59.37, H 5.24, N 10.93
Funnet: C 59.33, H 4.90, N 10.65

EKSEMPEL 3

7-(7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 32)

200 mg 8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre, 150 mg av forbindelse 11 og 70 mg trietylamin ble tilsatt til 5 ml acetonitril og blandingen ble kokt med tilbakeløp i 24 timer. Etter avkjøling, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk og resten ble tilsatt vann. Presipitatet ble samlet ved filtrering og vasket påfølgende med vann, acetonitril, etanol og eter og tørket. Prosedyren ga 245 mg 7-(7-tertbutoksykarbonylamino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre med smp. 205-207°C.

Til 200 mg av denne karboksylsyre ble det tilsatt 0,3 ml anisol og 5 ml trifluoreddiksyre. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og til resten ble det tilsatt vann. Blandingen ble gjort alkalisk med 1N vandig natriumhydroksyd. Blandingen ble vasket to ganger med kloroform, nøytralisert (pH 7,1) med 10 % vandig sitronsyre. Blandingen ble ekstrahert med 3 deler kloroform. Ekstrakten ble vasket med vann og tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og resten ble rekrystallisert fra etanol-konsentrert vandig ammoniakk. Prosedyren ga 105 mg av tittelforbindelsen 32.

Smp. 235-240°C (spalting)
Elementanalyser for $C_{19}H_{19}ClFN_3O_3 \cdot \frac{1}{4}H_2O$
Beregnet: C 57.58, H 4.96, N 10.60
Funnet: C 57.64, H 5.33, N 10.37

EKSEMPEL 4

7-(7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 33)

250 mg 1-cyklopropyl-6,7-difluor-2,3-dihydro-4-okso-kinolin-3-karboksylsyre og 250 mg forbindelse 11 ble tilsatt til 4 ml dimetylsulfoksyd og ble holdt ved 120°C i 2 timer. Etter avkjøling, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk og resten ble krystallisert ved tilsetning av etanol. Krystallene ble samlet ved filtrering. Prosedyren ga 7-(7-tertbutoksykarbonylamino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre i form av et urent produkt.

5 ml trifluoreddiksyre ble tilsatt til dette produkt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. for å fjerne tertbutoksykarbonylgruppen. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og resten ble oppløst i 1N vandig natriumhydroksyd. Løsningen ble vasket med kloroform og justert til pH 7,0 med 1N saltsyre, hvorved krystaller utseparerte. Krystallene ble samlet ved filtrering og rekrystallisert fra etanol-konsentrert vandig ammoniakk til å gi 200 mg av tittelforbindelsen 33.

Smp.: 249-252°C
Elementanalyser for $C_{19}H_{20}FN_3O_3$
Beregnet: C 63.85, H 5.64, N 11.76
Funnet: C 63.61, H 5.94, N 11.71

EKSEMPLENE 5 OG 6

På i alt vesentlig samme måte som i eksempel 4, ble 7-(7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 34) som smelter ved 226-228°C og 7-(7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre (forbindelse 35) som smelter ved 256-257°C syntetisert.

EKSEMPEL 7

10-(7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-9-fluor-2,3-dihydro-3-(S)-metyl-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoksazin-6-karboksylsyre (forbindelse 36)

300 mg 9,10-difluor-2,3-dihydro-3-(S)-metyl-7-okso-7H-pyrido-[1,2,3-de][1,4]benzoksazin-6-karboksylsyre BF_2-chelat og 250 mg av forbindelse 11 ble tilsatt til 5 ml dimetylacetamid og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og 1 ml trietylamin og 30 ml 95 % metanol ble tilsatt til resten. Blandingen ble kokt med tilbakeløp i 6 timer. Etter avkjøling, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk og resten ble malt med etanol. De resulterende krystaller ble samlet ved filtrering og behandlet som beskrevet i eksempel 4 for å fjerne tertbutoksykarbonylgruppen. Prosedyren ga 170 mg av tittelforbindelse 36 i form av et urent produkt. Dette produkt ble oppløst i etanol-konsentrert vandig ammoniakk, behandlet med aktivt karbon og rekrystallisert til å gi 110 mg av tittelforbindelse 36.

Smp. 236-237°C

EKSEMPEL 8

1-cyklopropyl-7-(4,7-diazaspiro[2,5]oktan-7-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 37)

200 mg 1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre og 200 mg urent 4,7-diazaspiro[2,5]oktan (25) ble tilsatt til 10 ml dimetylsulfoksyd etterfulgt av tilsetning av 0,3 ml trietylamin. Blandingen ble oppvarmet i et bad på 120°C i 2 timer. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og resten ble underkastet silikagelkolonnekromatografi med kloroform-metanol-vann = 15:3:1 (v/v) som elueringsmiddel. Det urene produkt som ble oppnådd fra fraksjonen som inneholdt den ønskede forbindelse ble rekrystallisert fra etanol-konsentrert vandig ammoniakk til å gi 160 mg av tittelforbindelsen 37.

Smp.: 243-245°C (spalting)

Elementanalyser for $C_{19}H_{20}N_3O_3F \cdot \frac{1}{4}H_2O$
Beregnet: C 63.03, H 5.71, N 11.61
Funnet: C 62.88, H 5.99, N 11.64
^{1}H-NMR (NaOD-DSS) δppm:
0.97 (2H, t, J = 6 Hz), 1.12 (2H, m),
1.36 (2H, br t), 1.48 (2H, br t, J = 6 Hz),
7.64 (1H, d, J = 8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 14 Hz),
8.52 (1H, s)

EKSEMPEL 9
7-(7-acetoksy-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 38)

360 mg 8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-3-okso-3,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre og 1 ml trietylamin ble tilsatt til en løsning av 900 mg 7-acetoksy-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 69) i 10 ml tørr acetonitril og blandingen ble kokt med tilbakeløp i 2,5 døgn. (Etter 3 timer, ble 400 mg av ovennevnte azaspiro-heptan ytterligere tilsatt). Reaksjonsblandingen ble fortynnet med kloroform og det organiske lag ble vasket med 10 % vandig sitronsyre og tørket. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk.

Resten ble underkastet silikagel (20 g) kolonnekromatografi med kloroform og 3 % metanol-kloroform som elueringsmiddel.

Fraksjonene som inneholdt den tilsiktede forbindelse ble samlet og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. En liten mengde etanol ble tilsatt til resten og blandingen ble oppvarmet og fikk stå. De resulterende krystaller ble samlet ved filtrering og vasket med diisopropyleter til å gi 174 mg av tittelforbindelsen 38.

Smp.: 179-182°C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:
0.72-1.00 (4H, m), 1.00-1.40 (4H, m), 2.10 (3H, s),
7.95 (1H, d), 8.87 (1H, s)

EKSEMPEL 10

7-(7-hydroksy-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 39)

174 mg 7-(7-acetoksy-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-8-klor-1-cyklopropyl-1-fluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (38) ble suspendert i 8 ml etanol etterfulgt av tilsetning av 1,5 ml 1 N vandig natriumhydroksyd. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og kloroform ble tilsatt til resten. Blandingen ble vasket med vann. Det vandige lag ble surgjort med 1 N saltsyre og ekstrahert med kloroform. Ekstrakten ble tørket og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Til slutt ble resten rekrystallisert fra vandig ammoniakk-etanol til å gi 127 mg av tittelforbindelsen 39.

Smp.: 242-244°C

^{1}H-NMR (1 N NaOD) δ:

0.53-1.17 (8H, m), 2.98, 3.35 & 3.74 (hver 1H), 4.09-4.13 (3H, m), 7.59 (1H, d), 8.45 (1H, s)

Elementanalyser for $C_{19}H_{18}N_2O_4ClF$

Beregnet: C 58.10, H 4.62, N 7.13

Funnet: C 58.39, H 4.65, N 7.27

EKSEMPEL 11

7-(7-hydroksyimino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 40)

0,5 ml anisol ble tilsatt til 678 mg 5-tertbutoksykarbonyl-7-hydroksyimino-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 67) etterfulgt av tilsetning av 5 ml trifluoreddiksyre med avkjøling på is. Blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 30 min. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og 100 ml tørr acetonitril ble tilsatt til resten. Deretter ble 300 mg 8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-4-okso-3,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre og 1 ml trietylamin tilsatt og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 9 timer. Løsningsmidlet

ble deretter fjernet under redusert trykk, metanol ble tilsatt til resten og uoppløselige substanser ble avfiltrert. Modervæsken fikk stå i 2 døgn og de resulterende krystaller ble samlet ved filtrering og rekrystallisert fra vandig ammoniakk-etanol til å gi 58 mg av tittelforbindelsen 40.

Smp.: 239-242°C
^{1}H-NMR (1 N NaOD) δ:
0.70-1.05 (8H, m), 3.50 (2H, s), 4.09-4.12 (1H, m), 4.29 (2H, s), 7.65 (1H, d, J = 15 Hz), 8.46 (1H, s)

Elementanalyser for $C_{19}H_{17}N_3O_4FCl$
Beregnet: C 56.24, H 4.22, N 10.35
Funnet: C 56.34, H 4.34, N 10.32

EKSEMPEL 12
(-)-10-(7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-9-fluor-2,3-dihydro-3-(S)-metyl-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoksazin-3-karboksylsyre (forbindelse 36b)

280 mg av (-)-9,10-difluor-2,3-dihydro-3-(S)-metyl-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoksazin-3-karboksylsyre BF_2-chelat ble suspendert i 4 ml tørr dimetylsulfoksyd etterfulgt av tilsetning av 450 mg av forbindelse 68b og 520 mg trietylamin ved romtemperatur. Blandingen ble omrørt i 45 min. Deretter, under avkjøling på is, ble vann tilsatt sakte til reaksjonsblandingen og de resulterende krystaller ble samlet ved filtrering. 300 ml 90 % metanol og 2 ml trietylamin ble tilsatt til krystallene og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 17 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og resten ble rekrystallisert fra vandig ammoniakk-etanol til å gi 73 mg av tittelforbindelse 36b.

Smp.: 217-238°C
$[\alpha]_D$ - 109.22° (c = 0.683, 1 N NaOH)
^{1}H-NMR (1 N NaOD) δ:
0.38-0.68 (4H, m), 1.31 (3H, d, J = 5 Hz), 2.91-4.39 (8H, m), 7.28 (1H, d, J = 15 Hz), 8.17 (1H, s)

Elementanalyser for $C_{19}H_{20}N_3O_4F \cdot 1¼H_2O$
Beregnet: C 57.64, H 5.73, N 10.61
Funnet: C 57.64, H 5.21, N 10.81

EKSEMPEL 13

(-)-7-(7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-1-cyklopropyl-6-fluor-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre (forbindelse 35b)

282,5 mg 7-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre, 200 mg forbindelse 68b og 1 g trietylamin ble tilsatt til 6 ml dimetylsulfoksyd. Blandingen ble omrørt ved 110°C i 1 time. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og dietyleter ble tilsatt til resten. Det resulterende presipitat ble samlet ved filtrering og 1 N saltsyre ble tilsatt dertil. Blandingen ble vasket med kloroform. Den vandige løsning ble gjort alkalisk med 1 N vandig natriumhydroksyd og vasket på nytt med kloroform. Denne alkaliske løsning ble deretter justert til pH 7,1 med konsentrert saltsyre under avkjøling på is og de resulterende fargeløse krystaller ble samlet ved filtrering, vasket med vann, etanol og eter og tørket. Krystallene ble deretter rekrystallisert fra konsentrert vandig ammoniakketanol til å gi 283 mg av tittelforbindelsen 35b i form av fargeløse fine nåler.

Smp.: 240-250°C (spalting).
$[\alpha]_D$ - 13.6° (c = 0.66, 1 N NaOH)

Elementanalyser for $C_{18}H_{19}N_4O_3F \cdot ¼H_2O$
Beregnet: C 59.58, H 5.42, N 15.44
Funnet: C 59.68, H 5.40, N 15.36

EKSEMPEL 14

7-(7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-1,4-dihydro-6-fluor-1-(2-metyl-2-propyl)-4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre (forbindelse 41b)

200 mg av forbindelse 68b ble suspendert i 15 ml acetonitril etterfulgt av tilsetning av 3 ml trietylamin og ved oppvarming med tilbakeløp ble 327 mg etyl-7-klor-1,4-dihydro-6-fluor-1-(2-metyl-2-propyl)-4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksylat tilsatt i små porsjoner. Etter 1 time med koking med tilbakeløp, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk og vann ble tilsatt til resten. Blandingen ble ekstrahert med kloroform og n-butanol. Det organiske lag ble kombinert og løsningsmidlene ble fjernet. Dietyleter ble tilsatt til resten og det resulterende presipitat ble samlet ved filtrering til å gi 516 mg av et fargeløst pulver.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ:

0.77-1.05 (4H, m), 1.27 (3H, t, J = 7 Hz),
1.82 (9H, s), 2.86-3.36 (4H, m), 4.20 (1H, m),
4.21 (2H, q, J = 7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 13 Hz),
8.68 (1H, s)

510 mg av ovennevnte fargeløse pulver ble suspendert i 2 ml vann etterfulgt av tilsetning av 2 ml 1 N vandig natriumhydroksyd og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 40 min. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt 5 ml vann og pH ble justert til 7,5 med 0,25 N saltsyre. De resulterende krystaller ble samlet ved filtrering og vasket med vann. Krystallene ble tørket og rekrystallisert fra etanol til å gi 171 mg av tittelforbindelsen 41b i form av et fargeløst pulver.

Smp.: 243-247°C (spalting)
$[\alpha]_D$ - 16.7° (c = 0.504, 1 N NaOH)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ:

0.45-0.82 (4H, m), 1.87 (9H, s), 2.80-3.80 (4H, m),
4.00 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 13 Hz), 8.82 (1H, s)

Elementanalyser for $C_{19}H_{23}H_4O_3F \cdot \frac{1}{2}H_2O$
Beregnet: C 59.52, H 6.31, N 14.61
Funnet: C 59.17, H 6.17, N 14.49

UNDEREKSEMPEL 5

Syntese av 2,4,5-trifluor-3-metylbenzosyre

1) Dimetyl-3,5,6-trifluor-4-nitrometylftalat (forbindelse 42)

200 g dimetyltetrafluorftalat ble oppløst i 400 ml nitrometan (Ishikawa, Suzuki & Tanabe: Nippon Kagaku Kaishi, 1976, 200) og oppløsningen ble avkjølt på et is-saltbad. Ved en intern temperatur på 15-20°C, ble 171 g 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen tilsatt dråpevis over en periode på 30 min. Etterat den dråpevise tilsetning var avsluttet, ble blandingen ytterligere omrørt ved en intern temperatur på 10°C i 30 min., og deretter ble blandingen helt over i en blanding av 1,5 l 1 N saltsyre og 1 l isvann.

Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med benzen og det organiske lag ble vasket med vann og tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og resten ble underkastet silikagel (500 g) kolonnekromatografi med benzen som elueringsmiddel. Prosedyren ga 195 g av tittelforbindelsen (42) i form av en gul olje.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:

3.88 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.60 (2H, t, J = 2 Hz)

2) Dimetyl-4-dimetylaminometyl-3,5,6-trifluorftalat (forbindelse 43)

Ved atmosfæretrykk, ble en blanding av 5,0 g forbindelse 42, 20 ml Raney-nikkel, 15 ml 35% formalin og 70 ml etanol underkastet en reduksjonsreaksjon i 22 timer.

Katalysatoren ble deretter avfiltrert og filtratet ble konsenstrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i kloroform og oppløsningen ble vasket med vann og tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk til å gi 5,2 g av tittelforbindelsen 43 i form av en lysegul olje.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:

2.32 (6H, s), 3.70 (2H, t, J = 2 Hz), 3.96 (3H, s), 3.98 (3H, s)

3) 2,5,6-trifluor-3,4-di(metoksykarbonyl)fenylmetylen trimetylammoniumjodid (forbindelse 44)

5,2 g av forbindelse 42 ble oppløst i 50 ml etanol etterfulgt av tilsetning av 5 ml metyljodid og blandingen fikk stå i 1,5 time. De resulterende krystaller ble samlet ved filtrering. Prosedyren ga 3,6 g fargeløse krystaller av tittelforbindelsen 44.

Smp.: 186-190°C (spalting)

4) Dimetyl-3,5,6-trifluor-4-metylftalat (forbindelse 45)

a) En blanding av 4,6 g av forbindelse 42, 6,8 g tributyltinnhydrid, 300 mg α,α'-azobisisobutyronitril og 70 ml benzen ble oppvarmet med tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert under redusert trykk og resten ble underkastet silikagel (50 g) kolonnekromatografi med benzen som elueringsmiddel. Prosedyren ga 2,45 g av tittelforbindelsen 45 i form av en lysegul olje.

b) En blanding av 17,0 g av forbindelse 44, 30 ml Raney-nikkel og 350 ml etanol ble underkastet en reduksjonsreaksjon ved atmosfæretrykk og under bestråling med en wolframlampe i 25,5 timer.

Katalysatoren ble deretter avfiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Til resten ble tilsatt vann og man ekstraherte med kloroform. Det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk til å gi 9,62 g av tittelforbindelsen 45 i form av en gul olje,

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:

2.29 (3H, t, J = 2 Hz), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s)

5) 3,5,6-trifluor-4-metylftalsyre (forbindelse 46)

En blanding av 2,45 g av forbindelse 45, 10 ml eddiksyre og 20 ml konsentrert saltsyre ble oppvarmet med tilbakeløp i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert under

redusert trykk og resten ble ekstrahert med dietyleter. Ekstrakten ble tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk til å gi 2,1 g av tittelforbindelsen 46 i form av fargeløse krystaller.

Smp.: 155-160°C

6) 2,4,5-trifluor-3-metylbenzosyre (forbindelse 47)
10,1 g av forbindelse 46 ble oppløst i 40 ml vann og blandingen ble oppvarmet i et forseglet rør på et bad ved 200°C i 4 døgn. Reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med kloroform og ekstrakten ble tørket over vannfri natriumsulfat. Til slutt ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk til å gi 6,2 g av tittelforbindelsen 47 i form av lysegule krystaller.

Smp.: 89-90°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:
2.29 (3H, t, J = 2 Hz), 7.56-7.84 (1H, m),
8.1-8.6 (1H, bred)

UNDEREKSEMPEL 6
Etyl-2,4,5-trifluor-3-metylbenzoylacetat (forbindelse 48)
9,89 g 2,4,5-trifluor-3-metylbenzosyre (47) ble oppløst i 200 ml benzen etterfulgt av tilsetning av 40 ml tionylklorid og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk og 200 ml benzen ble tilsatt til resten. Blandingen ble konsentrert på nytt til tørrhet under redusert trykk og det resulterende urene syreklorid ble oppløst i 200 ml dietyleter.

En blanding av 1,26 g magnesium, 250 ml etanol og 6 ml karbontetraklorid ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, og på slutten av denne tid ble 50 ml av en dietyleterløsning av 8,34 g dietylmalonat tilsatt dråpevis. Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble

deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk og resten ble oppløst i 300 ml dietyleter. Til denne oppløsning ble ovennevnte fremstilte dietyleterløsning av syreklorid tilsatt dråpevis over en periode på 10 min. og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 døgn. Deretter ble 100 ml 1 N saltsyre tilsatt og etter omrøring ble eterlaget fjernet, vasket med vann og tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt 500 ml vann og 500 mg p-toluensulfonsyre og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 7 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med kloroform, det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble underkastet silikagelkolonnekromatografi ved anvendelse av benzen som elueringsmiddel. Prosedyren ga 6,1 g av tittelforbindelsen 48 i form av en fargeløs olje. Ved henstand, undergikk denne oljen delvis krystallisering.

UNDEREKSEMPEL 7

Etyl-2-cyklopropylaminometylen-3-okso-3-(2,4,5-trifluor-3-metyl)fenylpropionat (forbindelse 49)

En blanding av 1,57 g av forbindelse 48, 6 ml etylortoformat og 6 ml eddiksyreanhydrid ble oppvarmet ved 120°C med omrøring i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Resten ble oppløst i 25 ml 1,2-diklormetan etterfulgt av tilsetning av 10 ml av en oppløsning fremstilt ved å oppløse 400 mg cyklopropylamin i 1,2-diklormetan. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk til å gi 2 g av tittelforbindelsen 49 i form av fargeløse krystaller med smp. 61-64°C.

UNDEREKSEMPEL 8

Etyl-1-cyklopropyl-6,7-difluor-8-metyl-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylat (forbindelse 50)

1,97 g av forbindelse 49 ble oppløst i 30 ml tørr dioksan etterfulgt av tilsetning av 360 mg 60% natriumhydrid og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Etterat 10 ml

1 N saltsyre var tilsatt, ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og vann ble tilsatt til resten. De resulterende krystaller ble samlet ved filtrering og vasket med vann og små mengder etanol og dietyleter. Prosedyren ga 1,35 g av tittelforbindelsen 50 i form av fargeløse krystaller.

Smp. 204-210°C

UNDEREKSEMPEL 9

1-cyklopropyl-6,7-difluor-8-metyl-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 51)

En blanding av 1,30 g av forbindelse 50 og 10 ml konsentrert saltsyre ble oppvarmet med tilbakeløp i 3 timer, og på slutten av denne tidsperiode ble 50 ml vann tilsatt til reaksjonsblandingen. De resulterende krystaller ble samlet ved filtrering og vasket med vann og etanol til å gi 1,12 g av tittelforbindelsen 51.

Smp.: 241-242°C

UNDEREKSEMPEL 10

1-cyklopropyl-6,7-difluor-8-metyl-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre BF_2-chelat (forbindelse 52)

420 mg av forbindelse 50 ble suspendert i 30 ml dietyleter etterfulgt av tilsetning av 2 ml bortrifluoriddietyleterkompleks og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer.

De oppnådde krystaller ble samlet ved filtrering og vasket med dietyleter. Prosedyren ga 487 mg av tittelforbindelsen 52 i form av gule krystaller.

Smp.: 275-278°C

EKSEMPEL 15

(-)-7-(7-amino-5-azaspiro[2,3]heptan-5-yl)-1-cyklopropyl-6-fluor-8-metyl-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 55b)

En blanding av 340 mg av forbindelse 52, 330 mg 7-tertbutoksykarbonylamino-5-azaspiro[2,3]heptan (forbindelse 11b), 150 mg trietylamin og 5 ml dimetylsulfoksyd ble omrørt ved romtemperatur i 5 døgn. Reaksjonsblandingen ble deretter oppløst i 100 ml kloroform og oppløsningen ble vasket med vann. Det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk.

Resten ble underkastet silikagel (30 g) kolonnekromatografi, idet man eluerte med kloroform-metanol (95:5). Det oppnådde 7-(7-tertbutoksykarbonylamino-5-azaspiroheptan-5-yl)-1-cyklopropyl-6-fluor-8-metyl-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre-BF_2-chelat ble oppløst i 30 ml 70 % metanol etterfulgt av tilsetning av 1 ml trietylamin og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 3 timer.

Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert under redusert trykk og 20 ml 10 % sitronsyre ble tilsatt til resten. Blandingen ble ekstrahert med kloroform og det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt 10 ml trifluoreddiksyre og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 min. og deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Til resten ble saltsyre tilsatt og blandingen ble vasket med kloroform. Under avkjøling på is, ble det vandige lag justert til pH 12 med vandig natriumhydroksyd og vasket med kloroform. Det vandige lag ble justert til pH 7,4 og ekstrahert med kloroform. Det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet. Resten ble rekrystallisert to ganger fra vandig ammoniakk-etanol til å gi 52 mg av tittelforbindelsen 55b i form av fargeløse krystaller.

Smp.: 180-182°C

$[\alpha]_D$ -128.0° (c = 0.125, 1 N NaOH)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:

0.61-0.63 (1H, m), 0.64-0.74 (2H, m),
0.84-0.88 (1H, m), 0.90-0.97 (2H, m),
1.19-1.28 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.19-3.21 (1H, m),

3.29 (1H, d, J = 9 Hz), 3.36-3.39 (1H, m),
3.84 (1H, d, J = 9 Hz), 3.99-4.03 (1H, m),
4.05-4.08 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 13.5 Hz),
8.86 (1H,s)

EKSEMPEL 16

Optisk aktiv 7-[7-(tertbutoksykarbonylamino)-5-azaspiro-[2,4]heptan-5-yl]-8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 56a og forbindelse 56b)

500 mg 8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre, 440 mg av forbindelse 11b og 2 ml trietylamin ble oppløst i 20 ml acetonitril og oppløsningen ble oppvarmet med tilbakeløp over natten. Etter avkjøling, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk og det resulterende presipitat ble samlet ved filtrering, vasket påfølgende med vann, acetonitril, etanol og eter og tørket under redusert trykk. Prosedyren ga 560 mg av tittelforbindelsen 56b i form av lysegule krystaller. Ved anvendelse av forbindelse 11a på forøvrig samme måte, ble tittelforbindelsen 56a også syntetisert.

56b: lysegule krystaller, smp. 216-217°C
$[\alpha]_D$ -134.7° (c = 1.653, kloroform)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:
0.4-1.6 (8H, m), 1.45 (9H, s),
3.33 (1H, d, J = 9 Hz), 3.60 (1H, d, J = 9 Hz),
3.7-4.5 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, br d),
7.95 (1H, d, J = 12.9 Hz), 8.87 (1H, s)
Elementanalyser for $C_{24}H_{27}N_3O_5ClF$
Beregnet: C 58.60, H 5.53, N 8.54
Funnet: C 58.43, H 5.59, N 8.40

56a: lysegule krystaller, smp. 215-216°C
$[\alpha]_D$ +131.4° (c = 0.77, kloroform)
Elementanalyser for $C_{24}H_{27}N_3O_5ClF$
Beregnet: C 58.60, H 5.53, N 8.54
Funnet: C 58.37, H 5.58, N 8.44

NMR-spektret av 56a var fullstendig i overensstemmelse med spektret av 56b.

EKSEMPEL 17

Optisk aktiv 7-(7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 32a og forbindelse 32b)

0,5 ml anisol og 10 ml trifluoreddiksyre ble tilsatt til 520 mg av forbindelse 56b med avkjøling på is. Deretter ble blandingen omrørt i 30 min. ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og vann ble tilsatt til resten. Blandingen ble justert til en pH på omtrent 11-12 med 1 N vandig natriumhydroksyd under avkjøling på is. Denne vandige oppløsning ble vasket to ganger med kloroform og justert til omtrent pH 7 med konsentrert saltsyre og 10 % sitronsyre. Denne oppløsning ble ekstrahert tre ganger med kloroform og ekstrakten ble vasket med vann og tørket. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og den faste rest ble rekrystallisert fra etanol-vandig ammoniakk til å gi 328 mg av tittelforbindelsen 32b i form av lysegule krystaller. Likeledes ble tittelforbindelsen 32a fremstilt fra forbindelse 56a.

Forbindelse 32b: lysegule krystaller

Smp.: 166-170°C (spalting)

$[\alpha]_D$ -112.6° (c = 0.43, 1 N vandig NaOH)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δppm:

0.6-1.25 (8H, m), 3.08 (1H, t, J = 4.4 Hz),
3.30 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.41 (1H, d, J = 9.5 Hz),
3.96 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.11 (1H, m),
4.24 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 13.5 Hz),
8.55 (1H, s)

Elementanalyser: $C_{19}H_{19}N_3O_3ClF \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet: C 56.93, H 5.03, N 10.48

Funnet: C 57.16, H 5.44, N 10.46

Forbindelse 32a: lysegule krystaller

Smp.: 160-165°C (spalting)

$[\alpha]_D$ +110.3° (c = 0.435, 1 N vandig NaOH)

Elementanalyser for $C_{19}H_{19}N_3O_3CLF \cdot \frac{1}{2}H_2O$
Beregnet: C 56.93, H 5.03, N 10.48
Funnet: C 56.87, H 5.37, N 10.32

NMR-spektret av 32a var fullstendig overensstemmende med spektret av 32b.

UNDEREKSEMPEL 11
8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre-BF_2-chelat (forbindelse 57)

15 ml bortrifluoriddietyleter-kompleks ble tilsatt til en suspensjon av 3 g 8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre i 30 ml dietyleter. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Et presipitat ble samlet ved filtrering og vasket flere ganger med eter, deretter tørket under redusert trykk til å gi 3,35 g av tittelforbindelsen 57 i form av et fargeløst pulver.
Smp.: 245-260°C (spalting)
Elementanalyser for $C_{13}H_7NO_3BClF_4$
Beregnet: C 44.94, H 2.03, N 4.03
Funnet: C 45.07, H 2.21, N 4.12

EKSEMPEL 18
(-)-7-(7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)-8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 32a)

En blanding av 700 mg av forbindelse 57, 450 mg 7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-dihydroklorid (forbindelse 68b), 610 mg trietylamin og 7 ml dimetylsulfoksyd ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Vann ble tilsatt til blandingen og et gult presipitat ble samlet ved filtrering og tørket. 50 ml 95 % metanol og 1 ml trietylamin ble tilsatt til presipitatet. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og 1 N saltsyre ble tilsatt til resten. Blandingen ble vasket med kloroform og det vandige lag ble gjort alkalisk med 1 N vandig natriumhydroksyd. Det vandige lag ble vasket med kloroform igjen. pH i den alkaliske vandige oppløsning ble justert til 7,1 med

konsentrert saltsyre under avkjøling. Den vandige løsning ble ekstrahert med kloroform tre ganger. Ekstrakten ble vasket med mettet vandig natriumklorid og deretter tørket. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble rekrystallisert fra konsentrert ammoniakk, vann og etanol til å gi 610 mg av tittelforbindelsen 32a i form av fargeløse krystaller.

UNDEREKSEMPEL 12

En alternativ syntese av 4,7-diokso-5-[1-(R)-fenyletyl]5-azaspiro[2,4]heptan (12)

1) 1-acetylcyklopropan-1-karboksylsyre (forbindelse 58)

Til en oppløsning av 268,6 g av forbindelse 2 i 400 ml etanol ble en vandig oppløsning av 75,67 g natriumhydroksyd i 200 ml vann tilsatt dråpevis ved romtemperatur i løpet av 10 min. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. 1500 ml diklormetan og 500 ml vann ble tilsatt til blandingen. Blandingen ble rystet, og deretter ble det vandige lag separert. Det vandige lag ble vasket med to porsjoner diklormetan på 500 ml. Det vandige lag ble justert til pH 2 med konsentrert saltsyre under avkjøling, og blandingen ble ekstrahert med 1500 ml diklormetan. Det vandige lag ble ekstrahert med 500 ml diklormetan og ekstraktene ble kombinert. Det kombinerte organiske lag ble vasket med vann og tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble destillert under redusert trykk til å gi 232 g av tittelforbindelsen 58 i form av en fargeløs olje.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$,) δppm:

1.6-2.0 (4H, m), 2.21 (3H, s)

2) N-[1-(R)-fenyletyl]-1-acetyl-1-cyklopropankarboksamid (forbindelse 59)

En oppløsning av 232 g av forbindelse 58, 1500 ml kloroform og 250,8 ml trietylamin ble avkjølt på et tørris-acetonbad til en indre temperatur på -40°C. 215,9 g etylklorformat ble tilsatt dråpevis til oppløsningen i 20 min. Blandingen ble omrørt under avkjøling, idet den interne temperatur ble holdt ved

omtrent -30°C i 40 min. Blandingen ble avkjølt til en intern temperatur på -40°C, og 241,1 g R-(+)-1-fenyletylamin ble tilsatt til blandingen. Blandingen ble omrørt i 1,5 time. Blandingen ble vasket med 1 N saltsyre, vann, en vandig oppløsning av mettet natriumbikarbonat og vann. Kloroformlaget ble tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk til å gi 489,3 g av tittelforbindelsen 59 i form av en fargeløs olje.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1.50 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.4-1.6 & 1.7-1.9 (2H hver, m), 1.95 (3H, s), 5.10 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.30 (5H, s)

3) N-[1-(R)-fenyletyl]-1-(1,1-etylendioksyetyl)-1-cyklopropankarboksamid (forbindelse 60)

En blanding av 248,4 g av forbindelse 59, 800 ml benzen, 230 ml etylenglykol og 10,0 g p-toluensulfonsyremonohydrat ble oppvarmet med tilbakeløp i 24 timer. Vann som ble dannet under reaksjonen ble fjernet. Etter avkjøling, ble 500 ml vann og 500 ml benzen tilsatt til blandingen. Blandingen ble deretter rystet. Det organiske lag ble separert og vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og vann. Det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk til å gi 227,8 g av tittelforbindelsen 60.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

0.7-0.95 & 1.0-1.2 (2H hver, m), 1.48 (3H, s), 1.47 (3H, d, J = 7.2 Hz), 3.98 (4H, s), 5.11 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.31 (5H, s), 7.75 (1H, br s)

4) N-[1-(R)-fenyletyl]-1-(2-brom-1,1-etylendioksyetyl)-1-cyklopropankarboksamid (forbindelse 61)

145,4 g brom ble tilsatt dråpevis til 436 ml dioksan ved romtemperatur i 30 min. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. og en oppløsning av 227,8 g av forbindelse 60 i 2000 ml diklormetan ble tilsatt til blandingen. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen

ble vasket med en vandig oppløsning av natriumtiosulfat og vann. Det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk til å gi 326,0 g av tittelforbindelse 61.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

0.7-1.0 & 1.0-1.25 (2H hver, m),
1.49 (3H, d, J = 7.2 Hz), 3.69 (2H, s),
3.8-4.3 (4H, m), 5.08 (1H, q, J = 7.2 Hz),
7.30 (5H, s), 7.6 (1H, br s)

5) 4,7-diokso-5-[1-(R)-fenyletyl]5-azaspiro[2,4]heptan-7-etylenacetal (forbindelse 62)

43 g 60 % natriumhydrid ble tilsatt i tre porsjoner til en oppløsning av 293 g av forbindelse 61 i 1500 ml N,N-dimetylformamid ved romtemperatur i 1,5 time. Under tilsetning av natriumhydrid, ble blandingen avkjølt for å holde den interne temperatur på omtrent 30°C. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Blandingen ble helt over i is og ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble separert og vasket med vann. Det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk til å gi 203,3 g av tittelforbindelsen 62 som en mørk olje.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

0.98-1.38 (4H, m), 1.50 (3H, d, J = 7.2 Hz),
3.07 & 3.41 (1H hver, d, J = 10.2 Hz),
3.83 (4H, s), 5.61 (1H, q, J = 7.2 Hz),
7.30 (5H, s)

6) 4,7-diokso-5-[1-(R)-fenyletyl]5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 12)

En blanding av 203,3 g av forbindelse 62, 300 ml 1 N saltsyre og 1000 ml aceton ble oppvarmet med tilbakeløp i 1,5 time. Deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk og resten ble ekstrahert med etylacetat. Ekstrakten ble vasket med vann og tørket over vannfri natriumsulfat. Ekstrakten ble avfarget med aktivt kull og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekro-

matografi (1300 g) ved anvendelse av kloroform inneholdende 0-10 % etylacetat som elueringsmiddel til å gi 65,7 g av tittelforbindelsen 12 i form av en fargeløs krystall.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1.61 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.4-1.75 (4H, m),
3.48 & 3.88 (1H hver, J = 17.7 Hz),
5.81 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.34 (5H, s)

UNDEREKSEMPEL 13

Syntese av 5-tertbutoksykarbonyl-7-hydroksyimino-5-azaspiro-[2,4]heptan (forbindelse 67)

1) 7,7-etylendioksy-5-[1-(R)-fenyletyl]5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 63)

2,5 g litiumaluminiumhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 7,1 g av forbindelse 62 i 150 ml vannfri tetrahydrofuran, og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 3,5 time. Blandingen ble avkjølt ved hjelp av is og 2,5 ml vann, 2,5 ml av en 15 % vandig oppløsning av natriumhydroksyd og 7,5 ml vann ble tilsatt til blandingen i ovennevnte rekkefølge. Et uoppløselig material ble fjernet ved filtrering, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (100 g) ved anvendelse av en blanding av n-heksan og etylacetat (3:2) som elueringsmiddel til å gi 5,67 g av tittelforbindelsen 63.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

0.40-0.60 (2H, m), 0.76-0.96 (2H, m),
1.36 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.40-2.88 (4H, m),
3.77 (4H, s), 7.18-7.50 (5H, m)

2) 7,7-etylendioksy-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 64)

En blanding av 3,89 g av forbindelse 63, 50 ml etanol og 4 g 5 % palladium-på-karbon ble rystet under en nitrogenatmosfære ved 4 atm. Reaksjonsrøret ble oppvarmet utvendig ved hjelp av en wolframlampe under reduksjonsreaksjonen. Reduksjonsreaksjonen ble fortsatt i 3 timer. Katalysatoren ble fjernet

ved filtrering. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk fra filtratet til å gi 2 g av tittelforbindelsen 64.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:
0.44-0.64 (2H, m), 0.72-0.92 (2H, m),
3.03 & 3.05 (2H hver, s), 3.86 (4H, s)

3) 5-tertbutoksykarbonyl-7,7-etylendioksy-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 65)
1515 g trietylamin og 3,05 g ditertbutyldikarbonat ble tilsatt til en isavkjølt oppløsning av 1,98 g av forbindelse 64 i 25 ml vannfri diklormetan. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med kloroform og ekstrakten ble vasket med vann. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (50 g) idet en blanding av n-heksan og etyl-acetat (3:1) ble anvendt som elueringsmiddel til å gi 3,21 g av tittelforbindelsen 65.

4) 5-tertbutyoksykarbonyl-7-okso-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 66)
En blanding av 3,15 g av forbindelse 65, 30 ml aceton og 5 ml 1 N saltsyre ble oppvarmet med tilbakeløp i 30 min. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med kloroform og ekstrakten ble tørket. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk til å gi 1,94 g av tittelforbindelsen 66.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:
1.00-1.20 & 1.30-1.50 (2H hver, m), 4.49 (9H, s),
3.78 (2H, m), 3.95 (2H, s)

5) 5-tertbutoksykarbonyl-7-hydroksyimino-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 67)
1,25 g hydroksylaminhydroklorid og 1,8 g trietylamin ble tilsatt til en løsning av 1,9 g av forbindelse 66. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i et døgn. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og en 10 % vandig sitronsyreoppløsning ble tilsatt til resten. Blandingen ble ekstrahert med

kloroform og ekstrakten ble vasket med vann. Ekstrakten ble tørket og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk til å gi 1,86 g av tittelforbindelsen 67.

Smp.: 117-119°C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:
0.90-1.10 & 1.14-1.34 (2H hver, m), 1.45 (9H, s),
3.36 (2H, s), 4.29 (2H, s)

UNDEREKSEMPEL 14
7-amino-5-azaspiro[2,4]heptan-dihydroklorid
(forbindelse 68b)
En blanding av 630 mg av forbindelse 15b, 10 ml 1 N saltsyre, 20 ml etanol og 800 mg 5 % palladium-på-karbon ble rystet under en hydrogen atmosfære ved 4 atm. Reaksjonsrøret ble oppvarmet utvendig ved hjelp av en wolframlampe under reduksjonsreaksjonen. Reduksjonsreaksjonen ble fortsatt i 3,5 time. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og løsningsmidlet ble fjernet til å gi 350 mg av tittelforbindelsen 68b.

$[\alpha]_D$ -41,5° (c = 1,616, H_2O)
Smp.: 230-240°C (spalting, spaltingen begynte ved omtrent 190°C)
Elementanalyser for $C_6H_{14}N_2Cl_2 \cdot ½H_2O$
Beregnet: C 37.13, H 7.79, N 14.43
Funnet: C 37.49, H 7.32, N 14.59
MS; m/Z:149 (M^+-HCl)
^{1}H-NMR (D_2O) δppm:
0.79-1.60 (4H, m), 3.08 (1H, d, J = 12 Hz),
3.48-3.67 (3H, m), 3.93 (1H, dd, J = 7 & 13.5 Hz)

UNDEREKSEMPEL 15
7-tertbutoksykarbonylamino-5-azaspiro[2,4]heptan
(forbindelse 11b)
En blanding av 11,8 g av forbindelse 16b, 200 ml etanol og 11 g 5% palladium-på-karbon ble rystet under en hydrogenatmosfære ved 4 atm. Reaksjonsrøret ble oppvarmet ved hjelp av en wolfram-lampe under reduksjonsreaksjonen. Reduksjonsreak-

sjonen ble gjennomført i 6 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk fra filtratet. Resten ble oppløst i etylacetat og oppløsningen ble ekstrahert med en 10 % vandig sitronsyreoppløsning. Det vandige lag ble vasket med etylacetat. Det vandige lag ble gjort alkalisk med en vandig natriumhydroksydoppløsning og ekstrahert med kloroform. Ekstraktenble tørket og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk til å gi 7,6 g av tittelforbindelsen 11b.

Smp.: 56-59°C
$[\alpha]_D$ -61.54° (c = 1,742, $CHCl_3$)

UNDEREKSEMPEL 16

1) Dietylcyklobutylidenmalonat (forbindelse 70)

En oppløsning av 15,68 ml titantetraklorid i 35,7 ml karbontetraklorid ble tilsatt dråpevis ved hurtig omrøring til 285 ml tetrahydrofuran som var avkjølt til -30°C. 5 g cyklobutanon og 10,83 g dietylmalonat ble tilsatt til blandingen. Deretter ble en oppløsning av 23,1 ml pyridin i 50 ml tetrahydrofuran tilsatt dråpevis i 1 time mens temperaturen i reaksjonsblandingen ble holdt under -10°C. Blandingen ble omrørt i 18 timer idet temperaturen i blandingen ble holdt ved omtrent 0°C. Vann ble tilsatt til blandingen og blandingen ble ekstrahert med dietyleter. Eterlaget ble separert og det vandige lag ble ekstrahert med dietyleter. De kombinerte organiske lag ble vasket med en mettet vandig natriumkloridoppløsning, en mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning og en mettet vandig natrium-klorid-oppløsning. Det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk til å gi 17,265 g av tittelforbindelsen 70 i form av en fargeløs olje.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1.29 (6H, 6, J = 7.3 Hz), 1.7-2.4 (2H, m),
3.15 (4H, t, J = 7.7 Hz), 4.22 (4H, q, J = 7.3 Hz)

I en lignende prosedyre, ble dietylcyklopentylidenmalonat (forbindelse 71) (^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1.29 (6H, t, J = 7 Hz), 1.6-2.0 (4H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 4.24 (4H, q, J = 7 Hz)) og dietylcykloheksylidenmalonat (forbindelse 72) (^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.28 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.4-1.85 (6H, br), 2.3-2.6 (4H, br), 4.22 (4H, q, J = 7. 2 Hz)) oppnådd.

2) Dietyl-(1-nitrometyl-1-cyklobutyl)malonat (forbindelse 73)

En blanding av 15,32 g av forbindelse 70, 59 ml nitrometan og 4,5 ml tetrametylguanidin ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Til blandingen ble tilsatt en 10 % vandig sitronsyreløsning og blandingen ble rystet. Det organiske lag ble separert og vasket med en mettet vandig natriumkloridoppløsning og tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk til å gi 19,03 g av tittelforbindelsen 73 i form av en gul olje.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1.28 (6H, t, J = 7.1 Hz), 1.8-2.4 (6H, m), 3.80 (1H, s), 4.20 (4H, q, J = 7.1 Hz), 4.82 (2H, s)

I en lignende prosedyre, ble dietyl-(1-nitrometyl-1-cyklopentyl)malonat (forbindelse 74) (^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.27 (6H, t, J = 7 Hz), 1.6-2.0 (8H, m), 3.79 (1H, s), 4.20 (4H, q, J = 7 Hz), 4.71 (2H, s)) og dietyl-(1-nitrometyl-1-cykloheksyl)malonat (forbindelse 75) (^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:: 1.27 (6H, t, J = 7 Hz), 1.4-1.8 (10H, m), 3.88 (1H, s), 4.20 (4H, q, J = 7 Hz), 4.96 (2H, s)) oppnådd.

3) Etyl-7-okso-6-azaspiro[3,4]oktan-8-karboksylat (forbindelse 76)

30 ml Raney-nikkel som var vasket med vann og etanol ble tilsatt til en oppløsning av 19,03 g av forbindelse 73 i 400 ml etanol. Katalytisk reduksjon ble gjennomført i 2 døgn. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt etylacetat og 1 N saltsyre og blandingen ble rystet. Det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat og løs-

ningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (100 g) idet kloroform inneholdende 0-3 % metanol ble anvendt som elueringsmiddel til å gi 2,97 g av tittelforbindelsen 76. Saltsyrelaget ble nøytralisert med natriumbikarbonat og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk til å gi 1,58 g av tittelforbindelsen 76. Til slutt ble totalt 4,56 g av tittelforbindelsen 76 oppnådd.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.8-2.2 (6H, m),
3.21 (1H, s), 3.41 (1H, dd, J = 9.7 & 1.4 Hz),
3.60 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.1 Hz),
7.21 (1H, br)

I en lignende prosedyre, ble etyl-3-okso-2-azaspiro[4,4]nonan-4-karboksylat (forbindelse 77) (^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.6-2.8 (8H, br), 3.07 (1H, s), 3.01 (1H, dd, J = 9.3 & 1.3 Hz), 3.45 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.30 (1H, br)) og etyl-3-okso-2-azaspiro[4,5]dekan-4-karboksylat (forbindelse 78) (^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.3-1.7 (10H, br), 3.05 (1H, s), 3.17 (1H, dd, J = 9.9 & 1.4 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.30 (1H, br)) oppnådd.

4) 7-okso-6-azaspiro[3,4]oktan-8-karboksylsyre (forbindelse 79)

20 ml vann og 0,8 g natriumhydroksyd ble tilsatt til en oppløsning av 1,97 g av forbindelse 76 i 20 ml etanol. Blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 2 timer. Etanol ble fjernet under redusert trykk og det vandige lag ble vasket med kloroform. Det vandige lag ble nøytralisert med 1 N saltsyre under avkjøling på is. Det vandige lag ble ekstrahert med 2-butanon, og ekstrakten ble tørket over vannfri magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet til å gi 1,57 g av tittelforbindelsen 79 i form av fargeløse krystaller.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1.6-2.7 (6H, m), 3.15 (1H, s),

3.40 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.60 (1H, d, J = 9.2 Hz),
6.2 (1H, br)

I en lignende prosedyre, ble 3-okso-2-azaspiro[4,4]nonan-4-karboksylsyre (forbindelse 80) (^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.5-2.3 (8H, m), 3.15 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.28 (1H, s), 3.33 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.45 (1H, br))
og 3-okso-2-azaspiro[4,5]dekan-4-karboksylsyre (forbindelse 81) (^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.2-2.0 (10H, m), 3.06 (1H, s), 3.11 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.48 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.47 (1H, br)) oppnådd.

5) 8-tertbutoksykarbonylamino-7-okso-6-azaspiro[3,4]oktan (forbindelse 82)

2,2 ml difenylfosforylazid og 1,55 ml trietylamin ble tilsatt til en suspensjon av 1,57 g av forbindelse 79 i 20 ml benzen under omrøring. Blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 1,5 time. Deretter ble 4,4 ml tertbutanol tilsatt til blandingen og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 16 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med etylacetat og ekstrakten ble vasket med en mettet vandig natriumbikarbonatløsning, en mettet vandig natriumkloridløsning, en 10 % vandig sitronsyreløsning og en mettet vandig natriumkloridløsning. Vaskeløsningene ble ekstrahert med etylacetat og de kombinerte ekstrakter ble tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonne-kromatografi (50 g) idet kloroform inneholdende 0-3 % metanol ble anvendt som elueringsmiddel til å gi 0,56 g av tittel-forbindelsen 82.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:
1.48 (9H, s), 1.5-2.5 (6H, m),
3.27 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.44 (1H, d, J = 9.9 Hz),
4.18 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.20 (1H, d, J = 7.7 Hz),
7.13 (1H, br s)

I en lignende prosedyre, ble 4-tertbutoksykarbonylamino-3-okso-2-azaspiro[4,4]nonan (forbindelse 83)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.45 (9H, s), 1.2-1.8 (8H, m), 3.13 (2H, s), 4.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.21 (1H, br s))
og 4-tertbutoksykarbonylamino-3-okso-2-azaspiro[4,5]dekan (forbindelse 84) (^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.46 (9H, s), 1.0-1.8 (10H, m), 2.9-3.4 (2H, m), 4.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.71 (1H, br s)) oppnådd.

6) 6-tertbutoksykarbonyl-8-tertbutoksykarbonylamino-6-azaspiro[3,4]oktan (forbindelse 87)

15 ml trifluoreddiksyre ble tilsatt til 360 mg isavkjølt forbindelse 82 under omrøring. Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 1,5 time. Trifluoreddiksyre ble fjernet under redusert trykk og resten ble oppløst i 30 ml vannfri tetrahydrofuran. Oppløsningen ble avkjølt med is og 884 mg litiumaluminiumhydrid ble tilsatt til blandingen. Blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 16 timer. Blandingen ble avkjølt med is og deretter ble vann tilsatt under omrøring. Et uoppløselig material ble fjernt ved filtrering og vasket med tetrahydrofuran. Filtratet og vaskeløsningene ble kombinert og til dette ble det tilsatt 1,02 g ditertbutyldikarbonat. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (50g) idet en blanding av etylacetat og n-heksan (1:10) ble anvendt som elueringsmiddel til å gi 273 mg av tittelforbindelsen 87.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:
1.45 (18H, s), 1.7-2.1 (6H, m). 3.0-3.6 (4H, m), 3.8-4.2 (1H, m), 5.1 (1H, br d)

I en lignende prosedyre, ble 2-tertbutoksykarbonyl-4-tertbutoksykarbonylamino-2-azaspiro[4,4]nonan (forbindelse 90) (^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.45 (18H, s), 1.3-1.8 (8H, m), 3.0-3.3 (3H, m), 3.4-3.7 (1H, m), 3.7-4.1 (1H, m), 4.55 (1H, br d))
og 2-tertbutoksykarbonyl-4-tertbutoksykarbonylamino-2-azaspiro[4,5]dekan (forbindelse 93)

(^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.0-1.9 (28H, m), 2.9-4.1 (5H, m), 4.51 (1H, br d)) oppnådd.

EKSEMPEL 19

7-(8-amino-6-azaspiro[3,4]oktan-6-yl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 94)

2,7 ml trifluoreddiksyre ble tilsatt til 173 mg av forbindelse 87 som var isavkjølt under omrøring. Trifluoreddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble oppløst i 10 ml acetonitril og 100 mg 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre og 0,98 ml trietylamin ble tilsatt til oppløsningen. Blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 16 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Dietyleter ble tilsatt til resten. Ved avkjøling, ble et presipitat dannet. Presipitatet ble samlet ved filtrering og rekrystallisert fra etanol og ammoniakk-vann til å gi 125 mg av tittelforbindelsen 94.

Smp.: 260-263°C

Elementanalyser for $C_{20}H_{21}N_3O_3F_2$

Beregnet: C 58.19, H 5.76, N 10.18

Funnet: C 58.10, H 5.38, N 10.13

^{1}H-NMR (0.1 N NaOD-D_2O) δppm:

1.05 (2H, br s), 1.13-1.20 (2H, m),
1.85-2.01 (6H, m), 2.15-2.22 (1H, m),
3.25-3.95 (6H, m), 7.56 (1H, d, J = 15 Hz),
8.41 (1H, s)

I en lignende prosedyre, ble 7-(4-amino-2-azaspiro[4,4]nonan-2-yl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 95) og 7-(4-amino-2-azaspiro[4,5]-dekan-2-yl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 96) oppnådd.

7-(4-amino-2-azaspiro[4,4]nonan-2-yl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre (95):

Smp.: 249-253°C
Elementanalyser for $C_{21}H_{23}N_3O_3F_2 \cdot 0.7H_2O$
Beregnet: C 60.63, H 5.91, N 10.10
Funnet: C 60.63, H 5.69, N 9.94
^{1}H-NMR (0.1 N NaOD-D_2O) δppm:
1.00 (2H, br s), 1.11-1.15 (2H, m),
1.4-1.7 (8H, m), 3.1-3.9 (6H, m),
7.49 (1H, d, J = 13.5 Hz), 8.38 (1H, s)

7-(4-amino-2-azaspiro[4,5]dekan-2-yl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre (96):
Smp.: 247-274°C
Elementanalyser for $C_{22}H_{25}N_3O_3F_2$
Beregnet: C 63.30, H 6.04, N 10.07
Funnet: C 63.14, H 6.08, N 10.02
^{1}H-NMR (0.1 N NaOD-D_2O) δppm:
1.00 (2H, br s), 1.10-1.16 (2H, m),
1.20-1.63 (10H, m), 2.99-3.90 (6H, m),
7.50 (1H, d, J = 14.5 Hz), 8.38 (1H, s)

EKSEMPEL 20

10-(8-amino-6-azaspiro[3,4]oktan-6-yl)-9-fluor-2,3-dihydro-3-(S)-metyl-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoksazin-6-karboksylsyre (forbindelse 98)

En blanding av 120 mg av forbindelse 87 i 2 ml trifluoreddiksyre ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, hvorpå trifluoreddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt 85 mg 9,10-difluor-2,3-dihydro-3-(S)-metyl-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoksazin-6-karboksylsyre-BF_2-chelat, 15 ml dimetylsulfoksyd og 1 ml trietylamin. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. 20 ml 95 % metanol og 1,2 ml trietylamin ble tilsatt til resten og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 5 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og dietyleter ble tilsatt til resten. Det resulterende krystallinske produkt ble samlet ved filtrering og rekrystallisert fra ammoniakk-vann og etanol til å gi 50 mg av tittelforbindelsen 98.

Smp.: 229-231°C

Elementanalyser for $C_{20}H_{22}N_3O_4F \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Beregnet: C 57.96, H 6.08, N 10.14

Funnet: C 57.66, H 5.84, N 10.24

^{1}H-NMR (0.1 N NaOD-D_2O) δppm:

1.28 (3H, s), 1.60-1.82 (5H, m), 1.95-2.04 (1H, m),
2.95-3.02 (1H, m), 3.08-3.17 (1H, m),
3.34-3.46 (1H, m), 3.58-3.70 (2H, m),
4.00-4.08 (1H, m), 4.18-4.24 (1H, m),
4.29-4.36 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 19.5 Hz),
8.13 (1H, s)

UNDEREKSEMPEL 17

1) tertbutyl-7-okso-6-azaspiro[3,4]oktan-8-karboksylat (forbindelse 99)

2 g av forbindelse 79 ble oppløst i 30 ml tertbutanol under oppvarming med omrøring. 2,8 ml difenylfosforylazid og 1,97 ml trietylamin ble tilsatt til oppløsningen og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 16 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med etylacetat og ekstrakten ble vasket med en mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning, en mettet vandig natriumklorid-oppløsning, en vandig 10 % sitronsyreoppløsning og en mettet vandig natriumkloridoppløsning. Vaskeoppløsningene ble ekstrahert med etylacetat og ekstraktene ble vasket på samme måte. Det organiske lag ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (75 g) ved anvendelse av kloroform inneholdende 0-2 % metanol som elueringsmiddel til å gi 1,97 g av tittelforbindelsen 99.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1.46 (9H, s), 1.7-2.4 (6H, m), 3.09 (1H, s),
3.41 (1H, d, J = 10 Hz), 3.62 (1H, d, J = 10 Hz),
6.90 (1H, br)

I en lignende prosedyre, ble tertbutyl-3-okso-2-azaspiro-[4,4]nonan-4-karboksylat (forbindelse 100) (^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.47 (9H, s), 1.70 (8H, br s), 2.98 (1H, s),

3.10 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.43 (1H, d, J = 9.7 Hz),
7.50 (1H, br s)
og tertbutyl-3-okso-2-azaspiro[4,5]dekan-4-karboksylat (forbindelse 101) (^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.45 (19H, br s),
2.93 (1H, s), 3.13 (1H, d, J = 11 Hz),
3.32 (1H, d, J = 11 Hz), 6.90 (1H, br s) oppnådd.

2) 6-tertbutoksykarbonyl-8-hydroksymetyl-6-azaspiro-[3,4]oktan (forbindelse 103)

20 ml isavkjølt trifluoreddiksyre ble tilsatt til 1,94 g isavkjølt forbindelse 99 under omrøring. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og trifluoreddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble oppløst i 100 ml vannfri tetrahydrofuran og oppløsningen ble avkjølt på et isbad. 3,11 g litiumaluminium-hydrid ble sakte tilsatt til oppløsningen og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 18 timer. Blandingen ble avkjølt med is og 10 ml vann ble sakte tilsatt til oppløsningen. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Et uoppløselig material ble fjernet ved filtrering og vasket med tetrahydrofuran. Det kombinerte filtrat og vaskeoppløsningene ble kondensert under redusert trykk til et volum på omtrent 50 ml. Til oppløsningen ble det tilsatt ditertbutyldikarbonat og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble renset med silikagelkolonnekromatografi (150 g) idet en blanding av n-heksan og etylacetat (3:2) ble anvendt som elueringsmiddel til å gi
420 mg av tittelforbindelsen 103.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:
1.46 (9H, s), 1.7-2.3 (8H, m), 3.2-3.9 (5H, m)

I en lignende prosedyre, ble 2-tertbutoksykarbonyl-4-hydroksymetyl-2-azaspiro[4,4]nonan (forbindelse 105)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.46 (9H, s), 1.61 (8H, s),
3.0-3.9 (7H, m))
og 2-tertbutoksykarbonyl-4-hydroksymetyl-2-azaspiro[4,5]dekan (forbindelse 107)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.46 (9H, s), 1.1-1.7 (10H, m),

3.0-3.8 (5H, m)) oppnådd.

EKSEMPEL 21

1-cyklopropyl-6,8-difluor-7-(8-hydroksymetyl-6-azaspiro-[3,4]oktan-6-yl)-4-okso-dihydrokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 108)

Isavkjølt 2,7 ml trifluoreddiksyre ble tilsatt dråpevis til 120 mg isavkjølt forbindelse 103 med omrøring. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Trifluoreddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble oppløst i 10 ml acetonitril og 100 mg 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre og 0,22 ml trietylamin ble tilsatt til oppløsningen. Blandingen ble deretter kokt med tilbakeløp i 18 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og til resten ble det tilsatt konsentrert saltsyre og kloroform. Blandingen ble rystet og det vandige lag ble separert. Det vandige lag ble vasket med kloroform og kloroformvaskeløsningene ble ekstrahert med en liten mengde konsentrert saltsyre. Det kombinerte vandige lag ble avkjølt med is og pH ble justert til over 13 med natriumhydroksyd. Det vandige lag ble vasket med kloroform. Deretter ble det vandige lag justert til pH 7,4 med konsentrert saltsyre og en mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning. Det vandige lag ble ekstrahert med kloroform og ekstrakten ble tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble rekrystallisert fra etanol og ammoniakkvann til å gi 52 mg av tittelforbindelsen 108 i form av gule nåler.

Smp.: 273-274°C

Elementanalyser for $C_{21}H_{22}N_2O_4F_2$

Beregnet: C 62,37, H 5.48, N 6.93

Funnet: C 62.31, H 5.39, N 6.96

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1.11-1.31 (4H, m), 1.89-2.31 (7H, m),
3.63-3.99 (7H, m), 7.75 (1H, dd, J = 13.5 & 1.6 Hz),
8.62 (1H, s)

I en lignende prosedyre, ble 1-cyklopropyl-6,8-difluor-7-(4-hydroksymetyl-2-azaspiro[4,4]nonan-2-yl)-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 109) og 1-cyklopropyl-6,8-difluor-7-(4-hydroksymetyl-2-azaspiro[4,5]dekan-2-yl)-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 110) oppnådd.

1-cyklopropyl-6,8-difluor-7-(4-hydroksymetyl-2-azaspiro[4,4]-nonan-2-yl)-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 109):
Smp.: 249-252°C
Elementanalyser for $C_{22}H_{24}N_2O_4F_2$
Beregnet: C 63.15, H 5.78, N 6.70
Funnet: C 62.74, H 5.76, N 6.46
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:
1.11-1.31 (4H, m), 1.50-1.77 (8H, m),
2.18-2.22 (1H, m), 3.47-4.03 (7H, m),
7.73 (1H, dd, J = 13.5 & 1.6 Hz), 8.60 (1H, s)

1-cyklopropyl-6,8-difluor-7-(4-hydroksymetyl-2-azaspiro-[4,5]dekan-2-yl)-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre (forbindelse 110):

Smp.: 231-234°C
Elementanalyse for $C_{23}H_{26}N_2O_4F_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$
Beregnet: C 62.58, H 6.17, N 6.35
Funnet: C 62.92, H 6.17, N 6.25
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:
1.13-1.18 (2H, m), 1.24-1.28 (2H, m),
1.30-1.69 (11H, m), 3.51-4.02 (7H, m),
7.80 (1H, dd, J = 13.5 & 1.6 Hz), 8.70 (1H, S)

UNDEREKSEMPEL 18
Syntese av 7-acetoksy-5-azaspiro[2,4]heptan (forbindelse 69)
En suspensjon av 1,5 g av forbindelse 12 og 500 mg litium-aluminiumhydrid i 30 ml tetrahydrofuran ble oppvarmet med tilbakeløp i 16 timer. 0,5 ml vann, 0,5 ml av en 15 % vandig natriumhydroksydoppløsning og 1,5 ml vann ble tilsatt til

blandingen i nevnte rekkefølge, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Det uoppløselige material ble fjernet ved filtrering og filtratet ble konsentrert til tørrhet til å gi 1,4 g 7-hydroksy-5-[1-(R)-fenyletyl]-5-azaspiro[2,4]heptan i form av en lysegul olje. 5 ml eddiksyreanhydrid og 5 ml pyridin ble tilsatt til 1,4 g 7-hydroksy-5-[1-(R)-fenyletyl]-5-azaspiro[2,4]heptan som ble avkjølt på et isbad. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Etylacetat ble tilsatt dertil og oppløsningen ble vasket med mettet natriumbikarbonat og vann, deretter tørket over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk til å gi 1,6 g 7-acetoksy-5-[1-(R)-fenyletyl]-5-azaspiro[2,4]heptan i form av en gul olje. En blanding av 1,6 g 7-acetoksy-5-[1-(R)-fenyletyl]-5-azaspiro[2,4]heptan og 1,2 g palladium-på-karbon (50 % vann) i 20 ml etanol ble rystet under en nitrogenatmosfære ved et trykk på 3,8 atm. i 5 timer. Under reduksjonsreaksjonen, ble reaksjonsrøret oppvarmet ved hjelp av en wolframlampe. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk til å gi 880 mg av tittelforbindelsen 69 i form av en olje.

I tillegg til de ovennevnte forbindelser, ble følgende forbindelse syntetisert. De fysikalske data for de respektive forbindelser er også indikert.

1: (-)-7-[7-(S)-amino-5-azaspiro[2,3]heptan-5-yl)-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oksokinolin-3-karboksylsyre (33b), smp.: 259-261°C

2: (-)-7-[7-(S)-amino-5-azaspiro[2,3]heptan-5-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksylat (111b), smp.: 232-235°C, $[\alpha]_D$ -20,54° (c = 0,73, $CHCl_3$)

Akutt toksisitet av kinoloner
på sentralnervesystemet i mus

Forsøksdyr: Slc: ddy hannmus (alder 5 uker)

Forbindelser: Kinoloner ble oppløst i 0,1N NaOH, med unntak av at bifenyleddiksyre (BPA) ble anvendt som en aktiv forbindelse i stedet for Fenbufen. Bifenyleddiksyren ble suspendert i 0,5 % CMC-løsning ved anvendelse av en Teflon-homogenisator.

1. Inhiberende aktivitet vedrørende binding til GABA-reseptor for kinoloner i kombinasjon med bifenyleddiksyre (BPA) i mus:

Standard bindingsforsøkpreparatet (1 ml, som inneholdt 100 ml urenset synaptisk membran (2,5 mg/ml), 200 ml [^{3}H]muskimol (10 nM), BPA (10^{-4}M) testkinolon (10^{-4}M) og 50 mM Tris saltsyre-buffer (pH 7,1) ble inkubert ved 4°C i 30 min. Preparatene ble raskt fortynnet ved tilsetning av isavkjølt buffer og deretter filtrert gjennom et Watman GF/B-filter. Filtrene ble talt på en væskescintillasjonsteller. Resultatene ble uttrykt som forholdet mellom spesifikk binding i nærvær av kinolon og det i fravær av kinolon (prosentdel av kontroll).

Tabell

Forbindelse 32b	11 %
T-3262	22 %
AM-1091	70 %

2. Epileptogenisk aktivitet av kinoloner i kombinasjon med bifenyleddiksyre (BPA) i mus:

ddy-musene fikk tilført BPA oralt i en dose på 400 mg/kg. Tretti minutter senere fikk hver mus injisert intravenøst en kinolonløsning i en dose på 100 mg/kg. En gruppe på fire mus ble fordelt til hvert forsøk. Deretter ble de farmakologiske effekter av medikamentene på musene observert.

Tabell 1

Forbindelse 32b	0/4
T-3262	1/4
AM-1091	4/4

Alle de tilfellene som led av konvulsjoner døde.

Målinger av antibakteriell aktivitet ble gjennomført ved metoden som er spesifisert i Japan Society of Chemotherapy (Chemotherapy 29(1), 76 (1981)). Tabell 1 som angir antibakteriell aktivitet er etterfulgt av reaksjonsskjemaer for synteser av forskjellige spiroringholdige cykliske aminderivater, mellomproduktforbindelser for syntese av kinolonringer og syntese av forskjellige spiroforbindelser. Likeledes er det i de etterfølgende tabeller 2-4 angitt MIC verdier for tidligere kjente og nye forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen, samt en oversikt over strukturen til forbindelsene angitt i tabell 3.

-Tabell 1: Antibakteriell aktivitet (MIC, μg/ml) -

Bakterier/Forbindelse	3 1	3 1 a	3 1 b	3 2	3 2 a	3 2 b
E. coli, NIHJ	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
S. flexneri, 2A 5503	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
Pr. vulgaris, 08601	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
Pr. mirabillis, IFO-3849	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05
Ser. marcescens, 10100	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05
Ps. aeruginosa, 32104	0.10	0.20	≤ 0.05	0.10	0.39	0.10
Ps. aeruginosa, 32121	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05
Ps. maltophilia, IID-1275	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05
S. aureus, 209P	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05
S. epidermidis, 56500	0.10	0.39	≤ 0.05	0.10	0.20	≤ 0.05
Str. pyogenes, G-36	0.39	1.57	0.10	0.10	0.78	0.39
Str. faccalis, ATCC-19433	0.20	0.79	0.10	0.10	0.39	0.10

Bakterier/Forbindelse	3 3	3 3 b	3 4	3 5	3 5 b	3 6
E. coli, NIHJ	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
S. flexneri, 2A 5503	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
Pr. vulgaris, 08601	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
Pr. mirabillis, IFO-3849	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39	0.10	≤ 0.05	0.10
Ser. marcescens, 10100	0.10	≤ 0.05	0.39	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20
Ps. aeruginosa, 32104	0.10	≤ 0.05	0.39	0.10	≤ 0.05	0.20
Ps. aeruginosa, 32121	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10
Ps. maltophilia, IID-1275	0.10	0.10	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39
S. aureus, 209P	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	0.10	≤ 0.05	0.10
S. epidermidis, 56500	0.20	0.10	0.20	0.20	0.10	0.20
Str. pyogenes, G-36	0.39	0.20	0.39	0.78	0.78	0.39
Str. faccalis, ATCC-19433	0.39	0.20	0.78	0.39	0.39	0.78

177638

- Tabell; Antibakteriell aktivitet (MIC; μg/ml) -

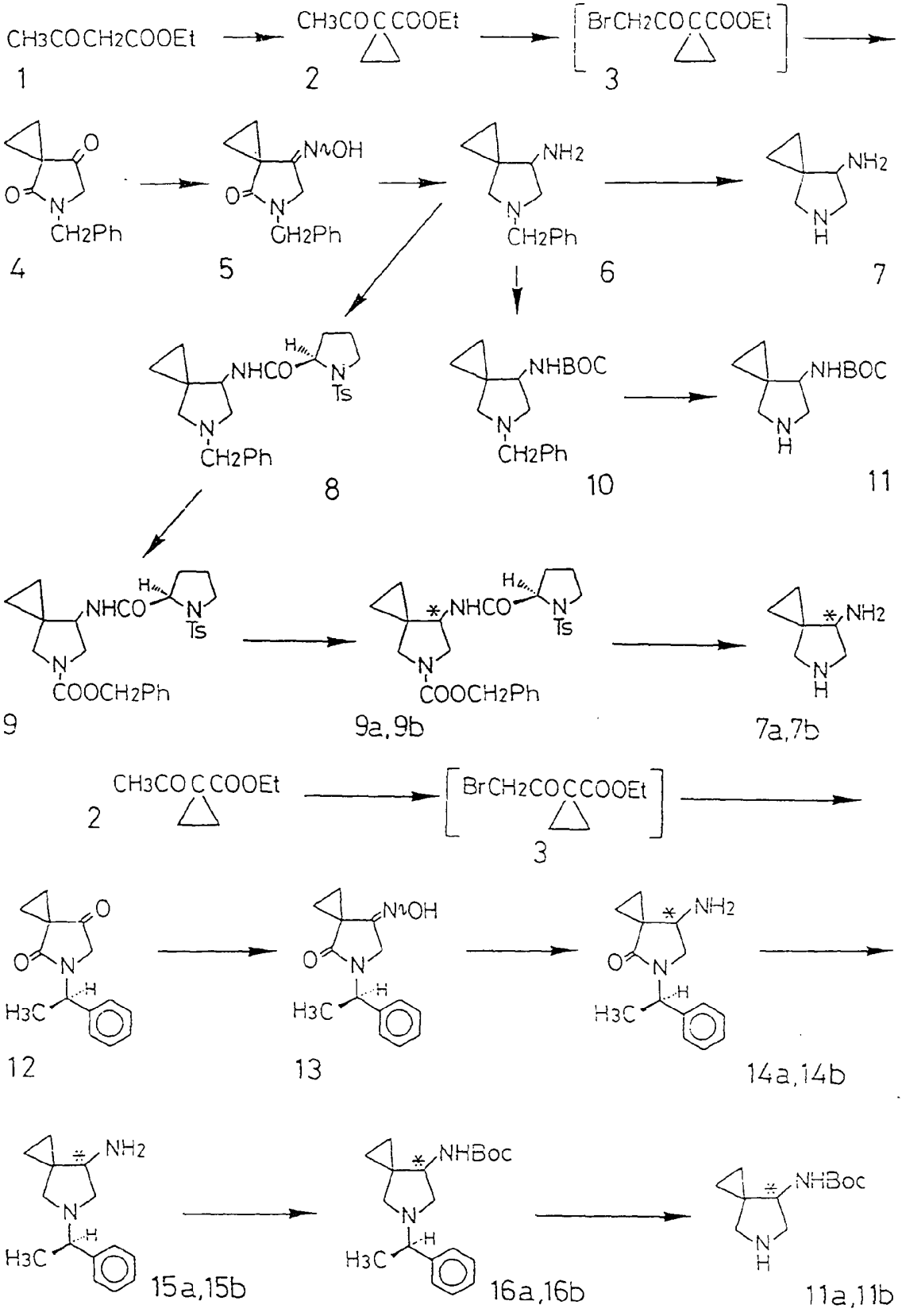
Bakterier/Forbindelse	36b	37	39	41b	55b	94
E. coli, NIHJ	≦ 0.05	≦ 0.05	≦ 0.05	≦ 0.05	≦ 0.05	≦ 0.05
S. flexneri, 2A 5503	≦ 0.05	≦ 0.05	≦ 0.05	≦ 0.05	≦ 0.05	≦ 0.05
Pr. vulgaris, 08601	≦ 0.05	≦ 0.05	≦ 0.05	0.10	≦ 0.05	≦ 0.05
Pr. mirabillis, IFO-3849	0.10	≦ 0.05	0.20	0.20	≦ 0.05	0.10
Ser. marcescens, 10100	0.20	0.10	0.39	0.10	0.10	0.10
Ps. acruginosa, 32104	0.20	0.20	1.56	0.20	≦ 0.05	0.10
Ps. aeruginosa, 32121	0.10	0.20	0.39	0.10	≦ 0.05	0.39
Ps. maltophilia, IID-1275	0.39	0.39	≦ 0.05	0.10	≦ 0.05	0.20
S. aureus, 209P	≦ 0.05	0.20	≦ 0.05	≦ 0.05	≦ 0.05	≦ 0.05
S. epidermidis, 56500	0.10	0.39	≦ 0.05	0.10	≦ 0.05	≦ 0.05
Str. pyogenes, G-36	0.39	0.78	0.39	0.39	0.10	0.39
Str. faecalis, ATCC-19433	0.39	0.78	0.39	0.20	0.10	0.20

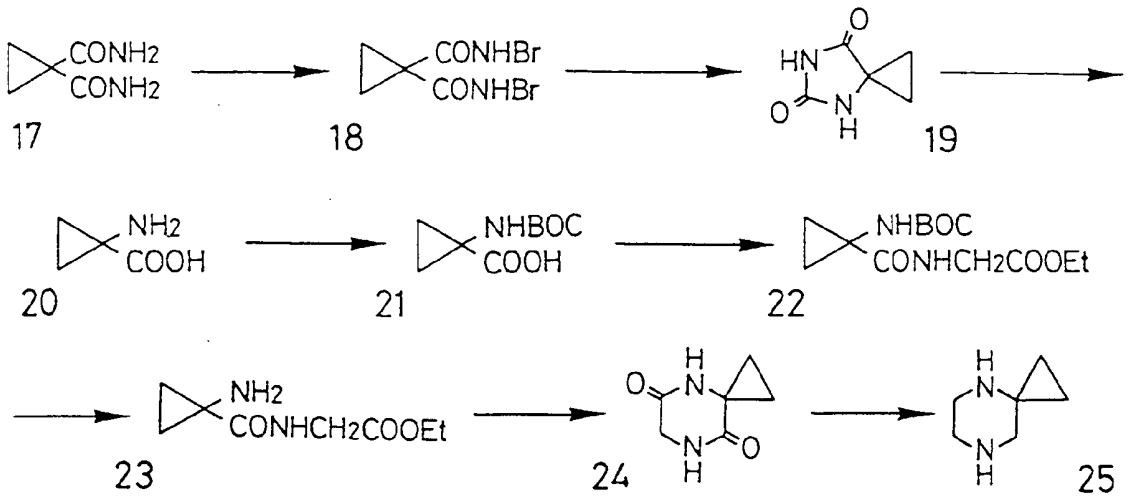
Bakterier/Forbindelse	95	98	108	111b
E. coli, NIHJ	≦ 0.05	≦ 0.05	0.20	≦ 0.05
S. flexneri, 2A 5503	≦ 0.05	≦ 0.05	0.20	≦ 0.05
Pr. vulgaris, 08601	≦ 0.05	≦ 0.05	0.10	≦ 0.05
Pr. mirabillis, IFO-3849	≦ 0.05	0.20	0.78	0.20
Ser. marcescens, 10100	0.10	0.10	1.56	0.10
Ps. aeruginosa, 32104	0.39	0.39	1.56	0.20
Ps. aeruginosa, 32121	0.20	0.20	0.39	0.10
Ps. maltophilia, IID-1275	0.10	0.20	1.56	0.20
S. aureus, 209P	≦ 0.05	≦ 0.05	≦ 0.05	≦ 0.05
S. epidermidis, 56500	0.10	≦ 0.05	≦ 0.05	0.10
Str. pyogenes, G-36	0.20	0.39	0.39	0.20
Str. faecalis, ATCC-19433	0.20	0.20	0.20	0.39

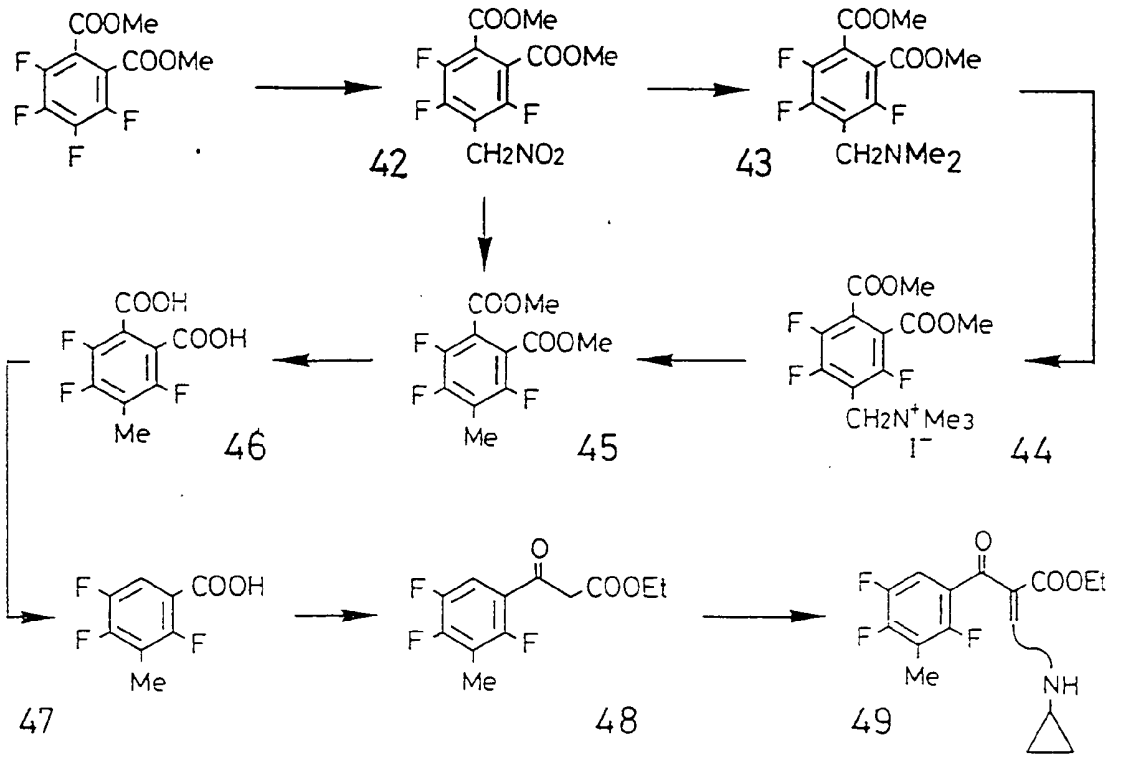
177638

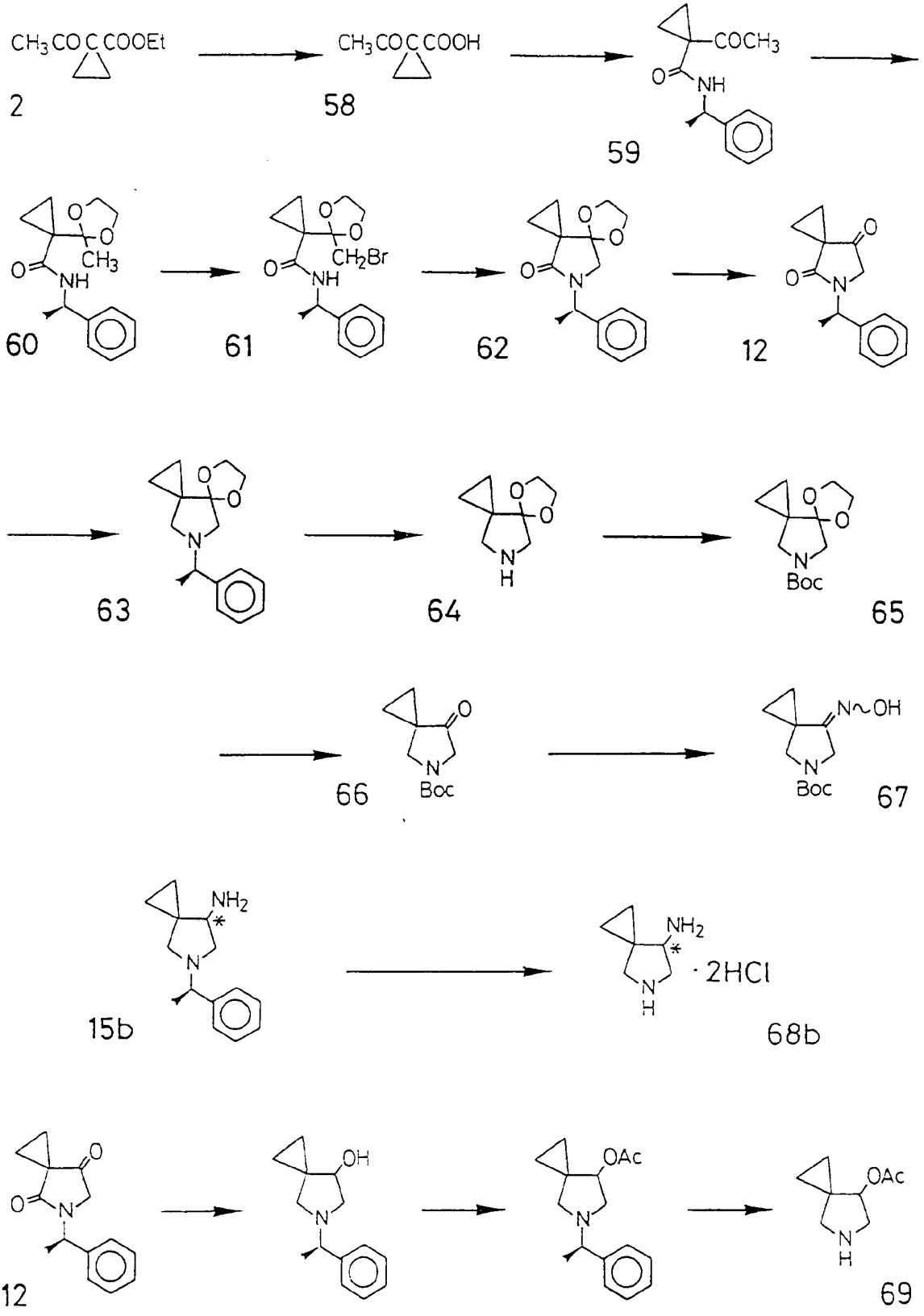
72

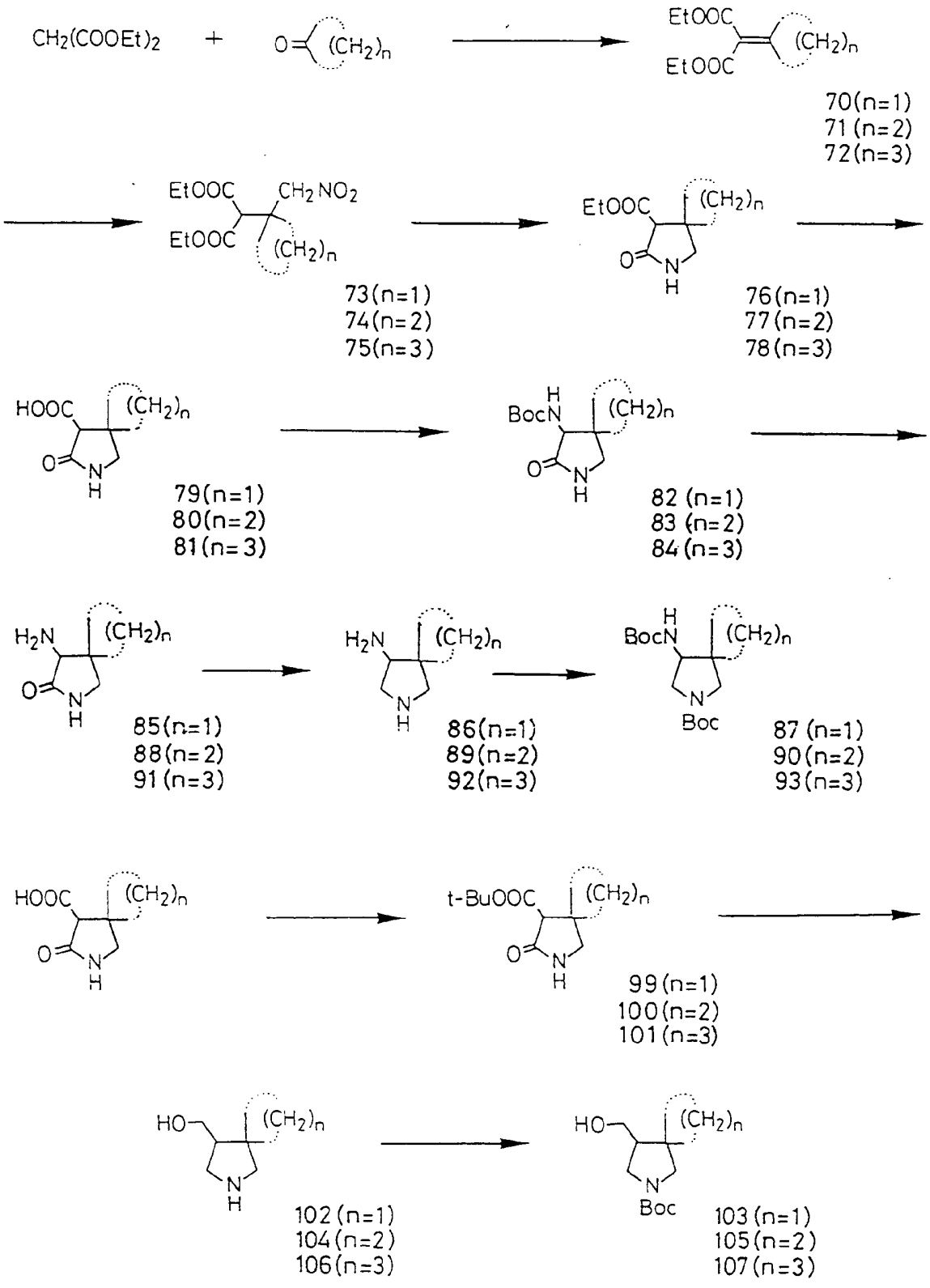
REAKSJONSSKJEMA

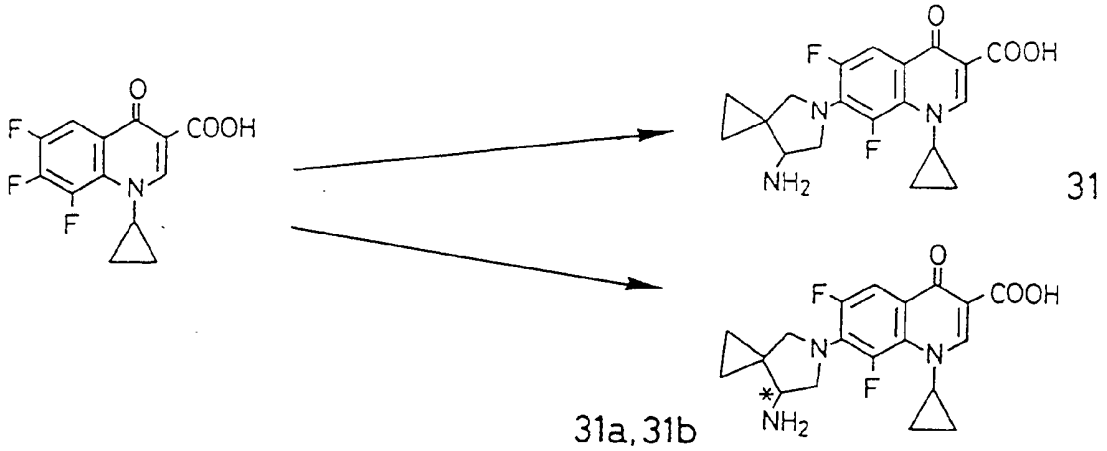



CONH2
CONH2
17
CONHBr
CONHBr
18
HN
O
N
H
O
19
NH2
COOH
20
NHBOC
COOH
21
NHBOC
CONHCH2COOEt
22
NH2
CONHCH2COOEt
23
H
N
O
N
H
O
24
H
N
N
H
25


COOMe
COOMe
F
F
F
F
42
CH2NO2
43
CH2NMe2
COOH
Me
46
45
CH2N+Me3
I−
44
47
48
COOEt
49
NH
50
51

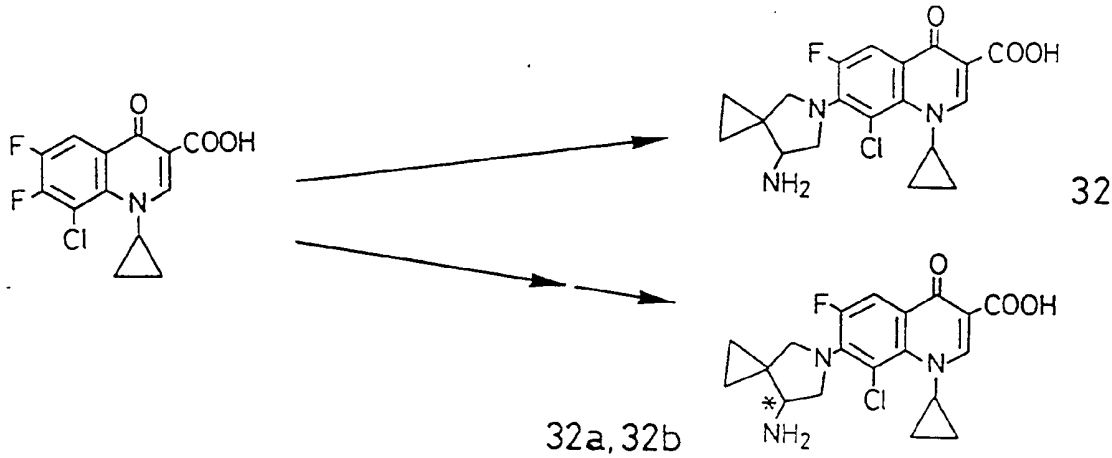

CH3COCCOOEt
2
CH3COCCOOH
58
COCH3
NH
59
O
O
CH3
NH
60
CH2Br
61
62
12
63
64
Boc
65
66
N~OH
67
NH2
15b
·2HCl
68b
OH
OAc
69


CH2(COOEt)2
+
O=(CH2)n
EtOOC
EtOOC
(CH2)n
70(n=1)
71(n=2)
72(n=3)
EtOOC
CH2NO2
EtOOC
(CH2)n
73(n=1)
74(n=2)
75(n=3)
EtOOC
(CH2)n
O
N
H
76(n=1)
77(n=2)
78(n=3)
HOOC
(CH2)n
O
N
H
79(n=1)
80(n=2)
81(n=3)
BocN
H
(CH2)n
O
N
H
82(n=1)
83(n=2)
84(n=3)
H2N
(CH2)n
O
N
H
85(n=1)
88(n=2)
91(n=3)
H2N
(CH2)n
N
H
86(n=1)
89(n=2)
92(n=3)
BocN
H
(CH2)n
N
Boc
87(n=1)
90(n=2)
93(n=3)
HOOC
(CH2)n
O
N
H
t-BuOOC
(CH2)n
O
N
H
99(n=1)
100(n=2)
101(n=3)
HO
(CH2)n
N
H
102(n=1)
104(n=2)
106(n=3)
HO
(CH2)n
N
Boc
103(n=1)
105(n=2)
107(n=3)



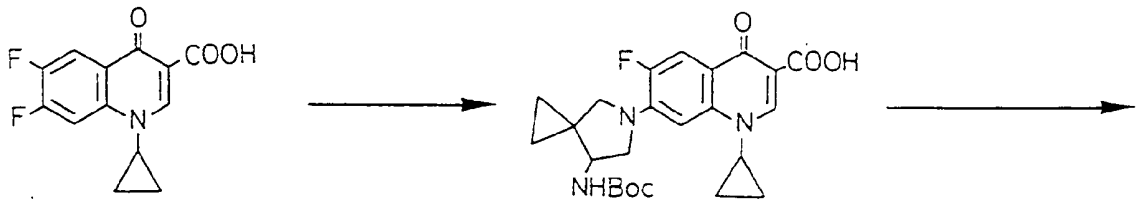
31

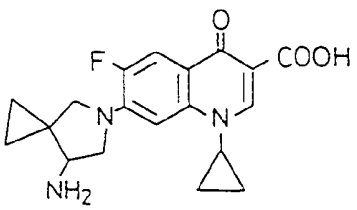
31a, 31b



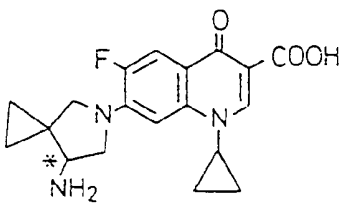
32

32a, 32b

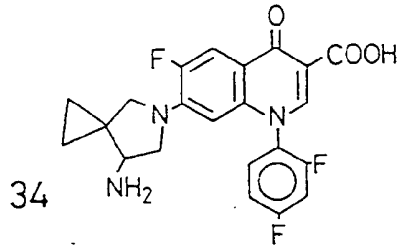




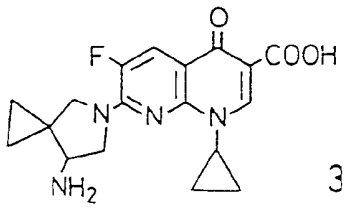
33



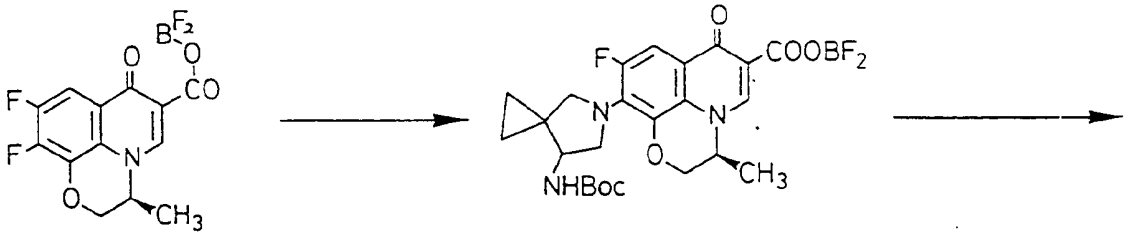
33b

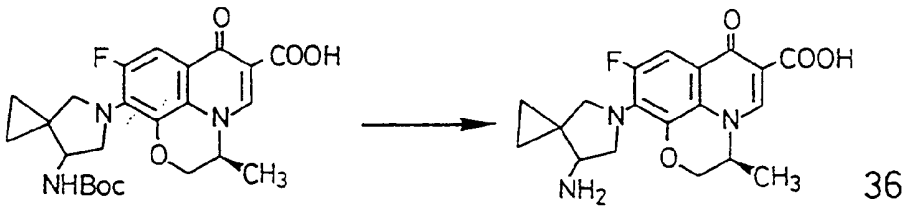


34

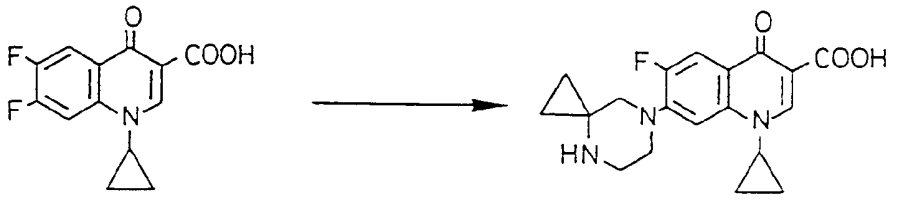


35

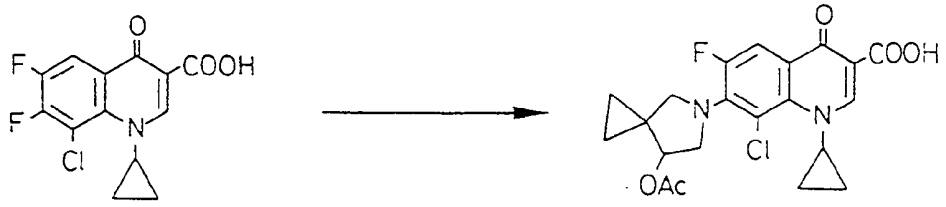




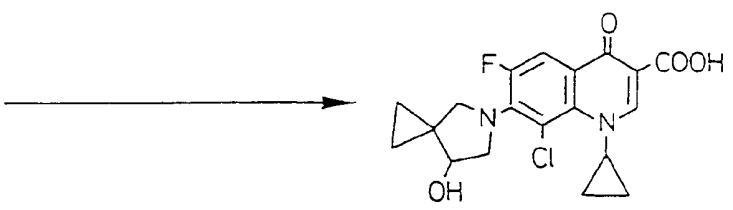
36



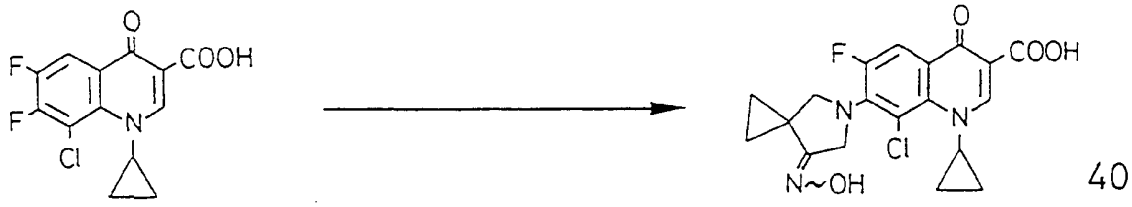
37



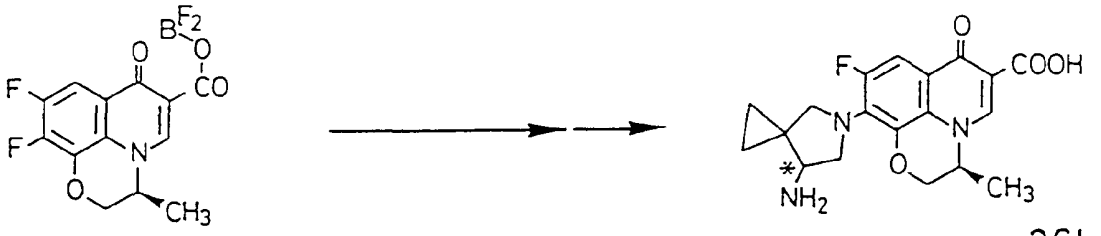
38



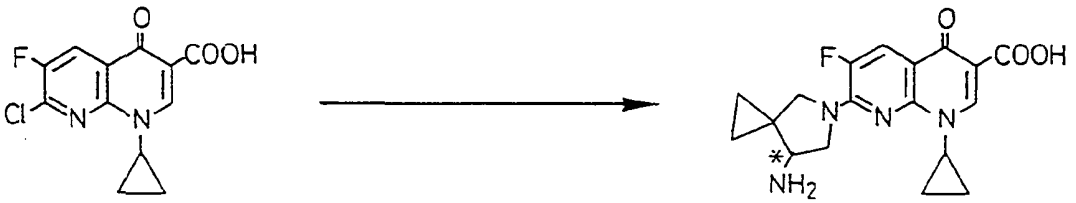
39



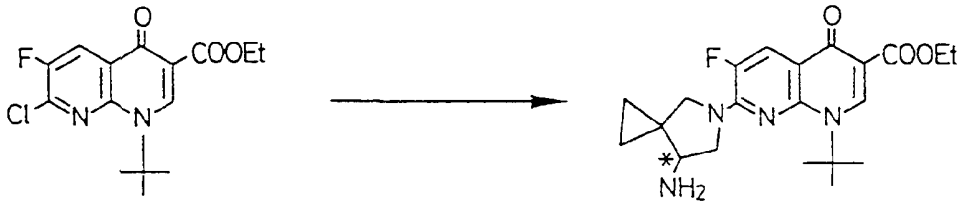
40

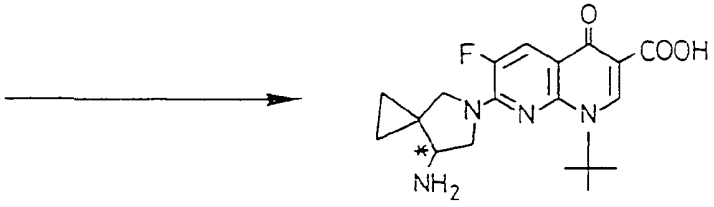


36b

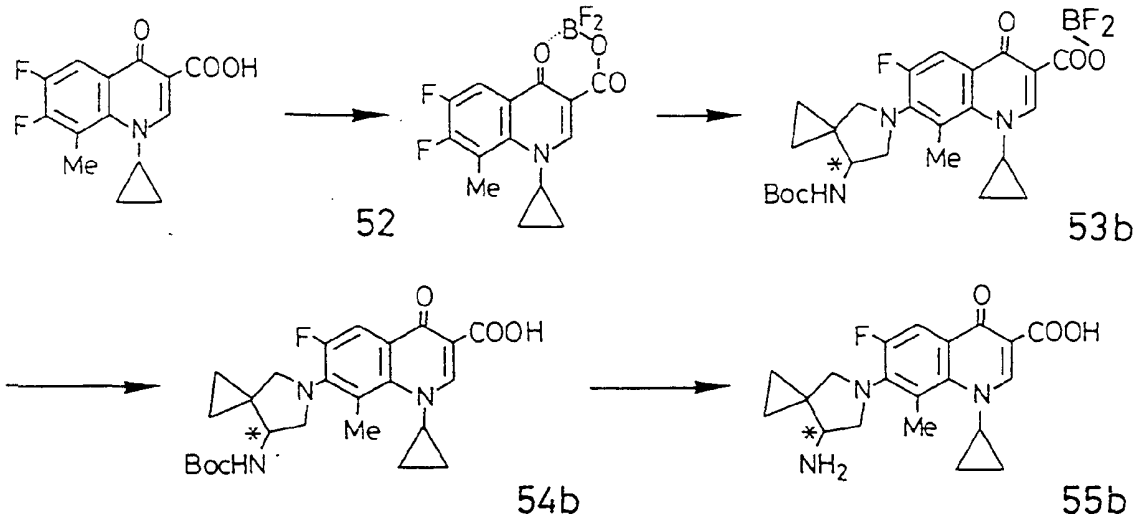


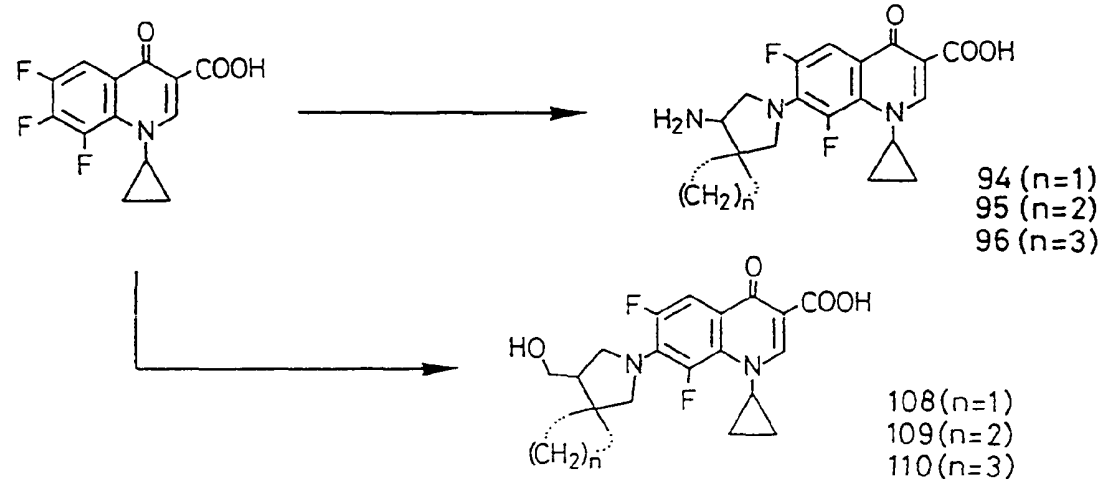
35b

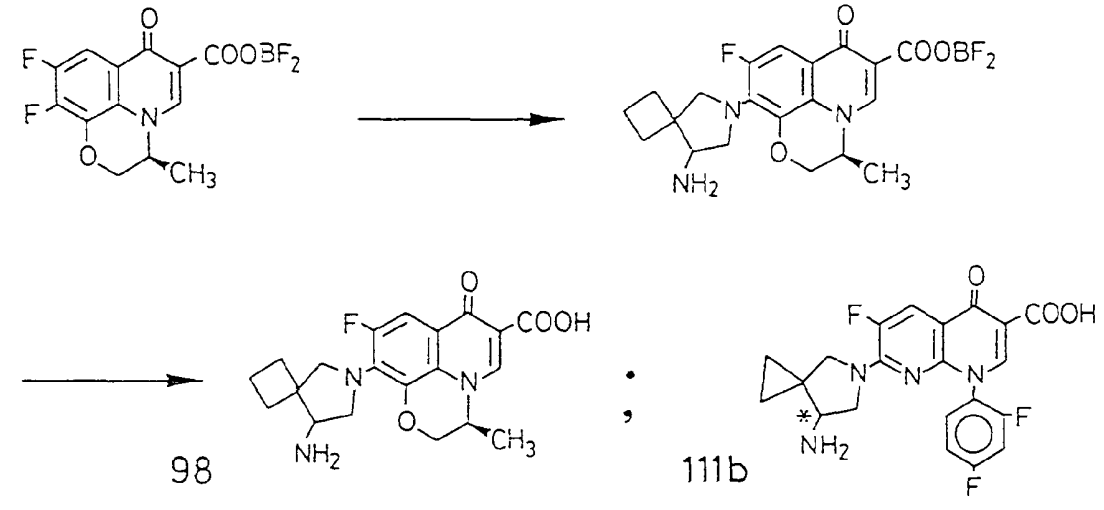




41b


F
F
Me
COOH
O
N
52
BocHN
BF2
COO
53b
54b
NH2
55b


F
F
F
COOH
H2N
(CH2)n
94 (n=1)
95 (n=2)
96 (n=3)
HO
108(n=1)
109(n=2)
110(n=3)


COOBF2
CH3
NH2
98
111b
F
COOH

Tabell 2. Sml. av MIC data

Bakterier \ Forbindelse	EP-A-241,206 Forb. fra eks. 29	Foreliggende oppfinnelse Forb. 32b
S. aureus, 209P	≤ 0.01	–
56	≤ 0.01	–
535	0.05	–
S. aureus, 209P	–	0.013
Smith	–	0.013
E. faecalis, 681	0.1	–
E. coli, NIHJ	0.05	–
609	0.4	–
E. coli, NIHJ	–	≤ 0.003
05136	–	0.006
05137	–	0.006
S. enterotidis	0.05	–
K. pneumoniae, 806	0.1	–
846	0.05	–
K. pneumoniae, Type 1	–	0.025
Type 2	–	0.013
E. cloacae, 963	0.1	–
E. cloacae, 03400	–	0.006
03402	–	0.006
S. marcescens, 1184	0.2	–
S. marcescens, 10100	–	0.025
10104	–	0.025
P. vulgaris, 1402	≤ 0.01	–
P. vulgaris, 08601	–	0.006
08602	–	0.025
M. morganii, 1510	0.1	–
P. aeruginosa, 1001	0.8	–
P. aeruginosa, 32104	–	0.10
32233	–	0.19
32234	–	0.05
32121	–	0.025

177638

- Tabell 3 (1); Antibakteriell aktivitet (MIC, μ g/ml) -

bakterier \ forbindelse	31	Forb.A	32b	nr. 23*	nr. 26*	nr. 29*	nr. 28*
E. coli, NIHJ	0.006	≦ 0.05	≦ 0.003	–	–	–	–
E. coli Vogel	–	–	–	< 0.1	0.006	0.2	0.4
Enterobacter cloacae MA 2646	–	–	–	0.2	0.1	0.4	1.6
Klebsiela pneumoniae MGH-2	–	–	–	0.2	0.1	0.2	0.4
S. flexneri, 2A 5503	0.006	≦ 0.05	≦ 0.003	–	–	–	–
Pr. vulgaris, 08601	0.013	0.10	0.006	–	–	–	–
Pr. mirabillis, IFO-3849	0.013	0.20	0.025	–	–	–	–
Pr. rettgeri M1771	–	–	–	1.6	0.8	1.6	6.3
Ser. marcescens, 10100	0.025	0.39	0.025	–	–	–	–
Ps. aeruginosa, 32104	0.10	0.78	0.10	–	–	–	–
Ps. aeruginosa, 32121	0.05	0.20	0.025	–	–	–	–
Ps. aeruginosa UI-18	–	–	–	0.8	0.8	3.1	3.1
Ps. maltophilia, IID-1275	0.025	0.78	0.025	–	–	–	–
S. aureus, 209P	0.025	≦ 0.05	0.013	–	–	–	–
S. aureus H 228	–	–	–	< 0.1	0.1	0.2	0.4
S. aureus UC-76	–	–	–	< 0.1	0.006	0.1	0.2
S. epidermidis, 56500	0.10	0.20	0.05	–	–	–	–
Str. pyogenes, G-36	0.39	0.39	0.39	–	–	–	–
Str. pyogenes C-203	–	–	–	< 0.1	0.2	0.4	1.6
Str. faecalis, ATCC-19433	0.20	0.39	0.10	–	–	–	–
Str. faecalis MGH-2	–	–	–	0.2	0.1	0.2	0.8
Str. pneumoniae SV1	–	–	–	0.2	0.4	0.8	1.6

* : MIC data omtalt i NO Patent No. 164,418

177638

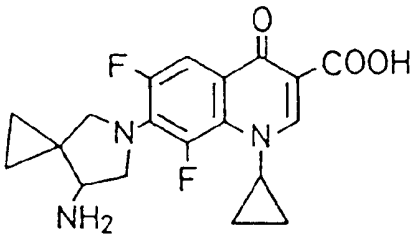
- Tabell 3. (2); Antibakteriell aktivitet (MIC, μ g/ml) -

bakterier\ forbindelse		36	36b	Forb.B	nr. 27*		35b	nr. 22*	nr. 24*
E. coli, NIHJ	≤	0.05	0.05	0.20	–	≤	0.05	–	–
E. coli Vogel		–	–	–	0.4		–	0.8	0.1
Enterobacter cloacae MA 2646		–	–	–	1.6		–	0.8	0.4
Klebsiela pneumoniae MGH-2		–	–	–	0.4		–	3.1	0.4
S. flexneri, 2A 5503	≤	0.05	0.05	0.20	–	≤	0.05	–	–
Pr. vulgaris, 08601	≤	0.05	0.05	0.78	–	≤	0.05	–	–
Pr. mirabillis, IFO-3849		0.10	0.10	3.13	–	≤	0.05	–	–
Pr. rettgeri M1771		–	–	–	6.3		–	12.5	1.6
Ser. marcescens, 10100		0.20	0.20	3.13	–	≤	0.05	–	–
Ps. aeruginosa, 32104		0.20	0.20	6.25	–	≤	0.05	–	–
Ps. aeruginosa, 32121		0.10	0.10	1.56	–	≤	0.05	–	–
Ps. aeruginosa UI-18		–	–	–	3.1		–	0.8	1.6
Ps. maltophilia, IID-1275		0.39	0.39	25.0	–	≤	0.05	–	–
S. aureus, 209P		0.10	0.05	0.10	–	≤	0.05	–	–
S. aureus H 228		–	–	–	0.4		–	3.1	0.1
S. aureus UC-76		–	–	–	0.2		–	0.4	0.025
S. epidermidis, 56500		0.20	0.10	0.78	–		0.10	–	–
Str. pyogenes, G-36		0.39	0.39	3.13	–		0.78	–	–
Str. pyogenes C-203		–	–	–	1.6		–	0.2	0.4
Str. faecalis, ATCC-19433		0.78	0.39	3.13	–		0.39	–	–
Str. faecalis MGH-2		–	–	–	0.8		–	1.6	0.2
Str. pneumoniae SV1		–	–	–	1.6		–	0.8	0.8

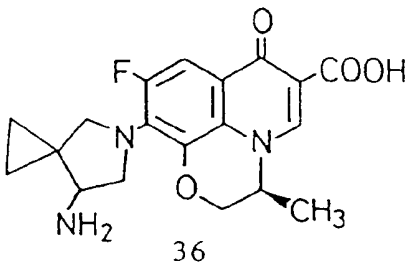
* : MIC data mottatt i NO Patent No. 164,418

177638

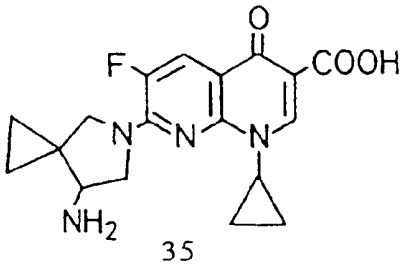
Struktur til forbindelser angitt i tabell 2



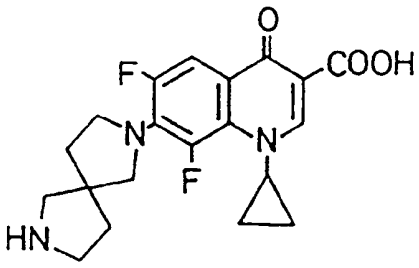
31



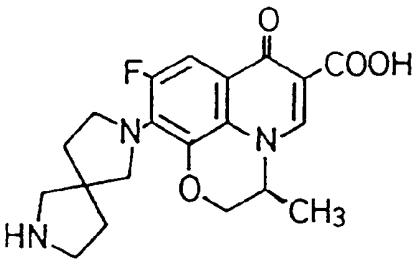
36



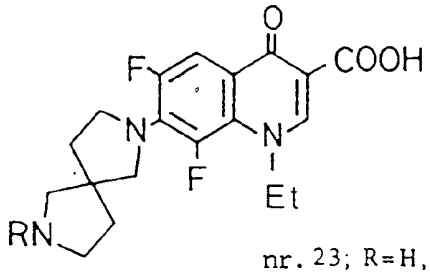
35



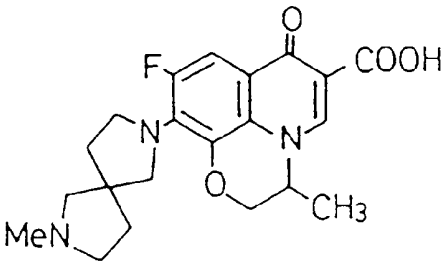
Forb. A



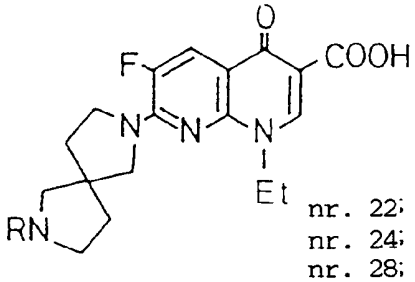
Forb. B



nr. 23; R=H,
nr. 26; R=Me,
nr. 29; R=Et,



nr. 27



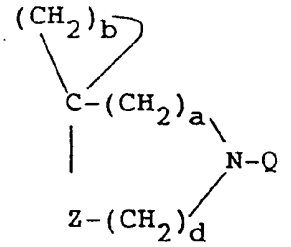
nr. 22; R=H,
nr. 24; R=Me,
nr. 28; R=Et,

Tabell 4: MIC verdi

Bakterier \ Forbindelse	112	114	115
E. coli, NIHJ	0.05	0.05	0.05
S. flexneri, 2A 5503	0.05	0.05	0.05
Pr. vulgaris, 08601	0.05	0.05	0.05
Pr. mirabilis, IFO-3849	0.10	0.10	0.20
Ser. marcescesns, 10100	0.10	0.10	0.10
Ps. aeruginosa, 32104	0.20	0.05	0.20
Ps. aeruginosa, 32121	0.20	0.05	0.20
Ps. martophilia, IID-1275	0.10	0.05	0.20
S. aureus, 209P	0.05	0.05	0.05
S. epidermidis, 56500	0.10	0.05	0.10
Str. pyogenes, G-36	0.10	0.10	0.39
Str. faecalis, ATCC 19433	0.20	0.10	0.39

Patentkrav

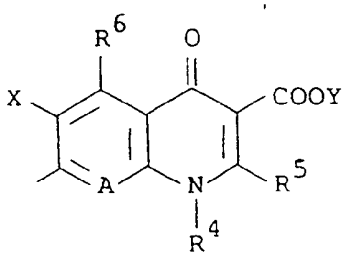
1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv spiroforbindelse med generell formel (I):



I

hvor a er 1, b er et helt tall fra og med 2 til og med 5 og d er et helt tall 1 eller 2, Z er $>CHR^1$, $>NR^2$, $>C=NOR^3$,

hvori R^1 er en aminogruppe, en hydroksylgruppe, en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer eller en hydroksyalkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, R^2 er et hydrogenatom, og R^3 er et hydrogenatom, Q er en delstruktur med formel (II):

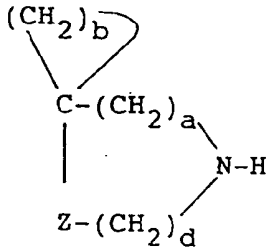


II

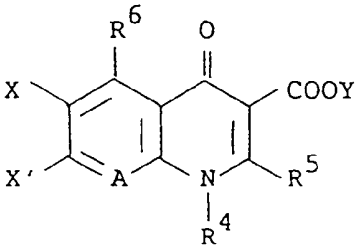
hvori R^4 er en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, en usubstituert cykloalkylgruppe med fra 3 til 6 karbonatomer eller en fenylgruppe substituert med fluor i 2- og 4-stillingen, R^5 er et hydrogenatom, R^6 er et hydrogenatom, en aminogruppe, eller en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, A er et nitrogenatom eller $=C-R^7$ hvori

R^7 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, et halogenatom eller en alkoksygruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, R^4 kan sammen med R^7 danne en substituert

eller usubstituert 6-ring som omfatter et oksygenatom hvori substituenten er en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, X er et halogenatom, Y er et hydrogenatom, en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer eller en dihaloborgruppe, og optisk rene forbindelser og farmasøytisk tålbare salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at et cyklisk amin som bærer en spirocyklisk ring med følgende formel:



hvori a, b, d og Z er som angitt over, omsettes med et halogenert kinolonderivat med følgende formel:



hvori A, R^4, R^5, R^6, Y og X er som angitt over og X' er et halogenatom, og om ønsket omdannes de oppnådde forbindelser til farmasøytisk tålbare salter derav.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av en spiroforbindelse med generell formel (I) hvori a er 1, b er 2, d er 1 og Z er $>CH(NH_2)$, eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d anvendelse av de tilsvarende utgangsforbindelser.

3. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av en spiroforbindelse med generell formel (I) hvori a er 1, b er 3, d er 1 og Z er $>CH(NH_2)$, eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d anvendelse av de tilsvarende utgangsforbindelser.

4. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av en spiroforbindelse med generell formel (I) hvori a er 1, b er 2, d er 2 og Z er >NH, eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d anvendelse av de tilsvarende utgangsforbindelser.

5. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av en optisk ren spiroforbindelse med generell formel (I), k a r a k t e r i s e r t v e d anvendelse av de tilsvarende utgangsforbindelser.