



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3046/86

(22) Indleveringsdag: 26 jun 1986

(41) Alm. tilgængelig: 23 feb 1987

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 20 nov 1995

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 26 jun 1985 JP 139830/85 12 dec 1985 JP 279991/85

(51) Int.Cl.6

C 07 D 401/04
C 07 D 401/14
/(C 07 D 401/04,
C 07 D 207:00,
C 07 D 215:00)
(C 07 D 401/14,
C 07 D 207:00,
C 07 D 207:00,
C 07 D 215:00)

(73) Patenthaver: *Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.; No. 14-10, Nihonbashi 3-chome; Chuo-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Isao *Hayakawa; JP, Shohgo *Atarashi; JP

(74) Fuldmægtig: Lehmann & Ree A/S

(54) Pyrrolidinyl-oxoquinolincarboxylsyrederivater, fremgangsmåde til fremstilling af samme samt antimikrobielt middel indeholdende derivaterne

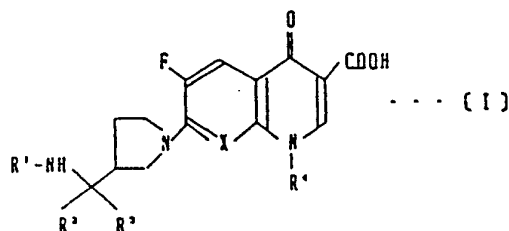
(56) Fremdragne publikationer

EP offentl.skr.nr. 106489

3046-86

(57) Sammendrag:

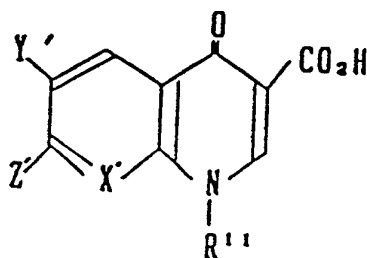
Pyridoncarboxylsyrederivater med en ganske høj antimikrobiel virkning har følgende formel:



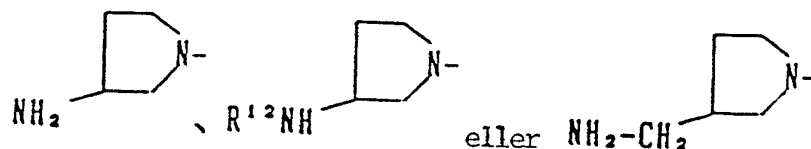
hvor R^1 , R^2 og R^3 hver betegner hydrogen eller en C_1 - C_6 alkyl-gruppe, R^4 betegner en ethyl-, 2-fluorethyl-, vinyl-, isopropyl-, isopropenyl- eller cyclopropylgruppe, og X betegner CH, C-F, C-Cl eller N, og R^2 og R^3 betegner ikke hydrogen på samme tid.

Opfindelsen angår pyrrolidinyl-oxoquinolincarboxylsyrederivater, antimikrobielle midler indeholdende samme samt fremgangsmåde til fremstilling af derivaterne.

Der er hidtil blevet udført omfattende undersøgelser af antimikrobielle forbindelser. Forskellige pyridoncarboxylsyrederivater angives i JP offentliggørelsesskrifterne (KOKAI) nr. 67269/1984 (US sn. 416406) og nr. 214773/1985 (US sn. 581157) som værende antimikrobielle forbindelser. Heri omtales forbindelser med den generelle formel:



hvor X' betegner N, CH eller C-F, Y' betegner fluor, og R¹¹ betegner ethyl, 2-fluorethyl eller cyclopropyl, som foretrækkes. De forbindelser med ovennævnte generelle formel, hvori den basale substituent Z', der har stor indvirkning på de antimikrobielle og fysisk/kemiske egenskaber, betegner en pyrrolidingruppe, og som er beskrevet hidtil, er kun den med en gruppe med formelen:



der er beskrevet i eksempel 11 i JP offentliggørelsesskrift nr. 67279/1984 (forbindelsens kodenr.: CI-934) og eksemplerne 43 til 47 i JP offentliggørelsesskrift nr. 214773/1985.

Den aktuelle virkning af de antimikrobielle midler påvirkes imidlertid ikke kun stærkt af den antimikrobielle virkning af midlet, men også af midlets farmakokinetik. Som godt antimikrobielt middel er det med andre ord fordelagtigt at anvende de forbindelser, der både besidder en stærk antimikrobiel aktivitet og god farmakokinetik. Det er velkendt, at opførslen i det menneskelige legeme, dvs. optagelse i mave-tarmkanalen og stabiliteten over for metaboliske forhold, afhænger af forbindelsens fysiske-kemiske egenskaber, især af opløseligheden i vand. Navnlig hvis forbindelsens vandopløselighed er meget lav, f.eks. ikke mere end 100 mg/ml, bliver

forbindelsens opløselighedshastighed i mave-tarmkanalen hastighedsbestemmende, således at absorptionen bliver dårlig og forbindelsen let metaboliseres, når den absorberes gennem tarmen.

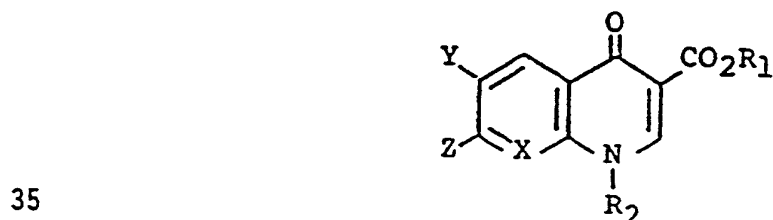
Ud fra dette synspunkt har forbindelse CI-934 en god vandopløselighed og en stærk antimikrobiel virkning over for grampositive mikroorganismer, men har den ulempe, at dens aktivitet over for gramnegative mikroorganismer er noget svag. På den anden side har de forbindelser, som er beskrevet i eksemplerne 44 og 46 i ovennævnte JP offentliggørelsesskrift nr. 214773/1985, og hvori den ethyl, der er placeret i N-1 positionen af quinolinskelettet, er ændret til en cyclopropyl, stærk antimikrobiel virkning over for gramnegative mikroorganismer, men på grund af den meget lave vandopløselighed heraf må det antages, at deres farmakokinetik er dårlig.

På denne baggrund har de foreliggende opfindere udført forskellige undersøgelser og er nået frem til, at der kan opnås høj vandopløselighed ved at udvælge forbindelser med den ovennævnte formel, hvori Z' repræsenterer en gruppe med formelen:



hvor mindst én af R^2 og R^3 betegner en lavere alkylgruppe, og R^{11} , X' og Y' hver betegner en speciel gruppe, blandt de ovennævnte pyridoncarboxylsyrederivater, som udgør et meget stort antal forbindelser, og på denne måde kan der opnås forbindelser med en særlig høj optagelse i tarmkanalen og stabilitet over for metaboliske forhold.

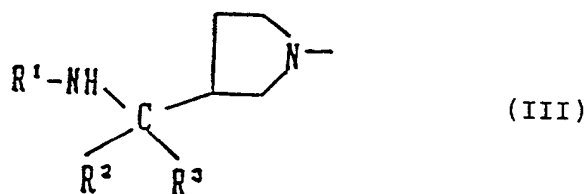
Fra beskrivelsen til EP offentliggørelsesskrift nr. 106 489 kendes forbindelser med formelen



hvor f.eks. R_1 betegner hydrogen, R_2 betegner $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, Y betegner F, X betegner C-F og Z betegner en pyrrolidinylgruppe. Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse adskiller sig fra forbindelserne ifølge EP nr. 106 489 ved strukturen af carbonatomet, som forbinder

alkylaminogruppen og pyrrolidinylgruppen som vist i nedenstående formel (III):

5



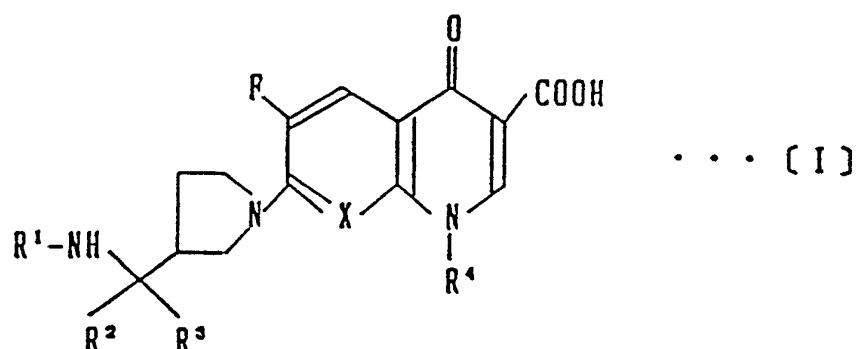
10 Ifølge den foreliggende opfindelse betegner mindst en blandt R^2 og R^3 en alkylgruppe eller R^2 og R^3 danner en methylenkæde, idet dog R^2 og R^3 ikke betegner hydrogen samtidigt. I EP nr. 106 489 er der kun omtalt forbindelser, hvori R^2 og R^3 begge er hydrogenatomer. Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse besidder på grund af den specielle struktur som vist i ovenstående formel (III)

15 uventede fordele med hensyn til antibakteriel virkning mod gramnegative bakterier i forhold til de forbindelser, der er kendt fra EP nr. 106 489, hvilket fremgår af resultaterne i tabellerne i den foreliggende beskrivelse.

20 Det er derfor det primære formål med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe hidtil ukendte forbindelser, der besidder fremragende antimikrobielle virkninger over for ikke kun gramnegative og -positive mikroorganismer men også anaerobe organismer, såvel som høj optagelse i tarmkanalen og stabilitet over for metaboliske forhold.

25 I overensstemmelse med den foreliggende opfindelse tilvejebringes der forbindelser med følgende formel [I]:

30



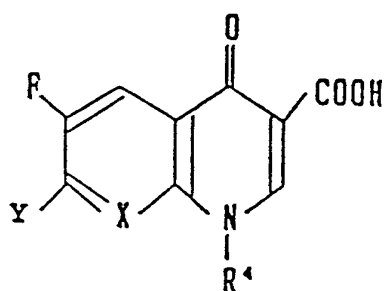
35 hvor R^1 , R^2 og R^3 hver betegner hydrogen eller en alkylgruppe med fra 1 til 6 carbonatomer (herefter omtalt som C_1 - C_6 alkylgruppe), R^2 og R^3 betegner enten det samme eller er forskellige, idet dog R^2 og R^3 ikke betegner hydrogen samtidigt, eller R^1 danner en methylenkæde med formlen: $-(CH_2)_n$, hvor n er på fra 2 til 4, sammen med R^2 eller

R^3 , eller R^2 og R^3 danner tilsammen en methylenkæde med formlen: $-(CH_2)_m-$, hvor m er på fra 2 til 5, R^4 betegner en ethyl- eller cyclopropylgruppe, og X betegner C-F samt salte heraf.

Eksempler på lavere alkylgrupper i den generelle formel [I] indbefatter dem med fra 1 til 6 carbonatomer. Eksempler på salte af forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse indbefatter salte med uorganiske syrer og organiske syrer, såsom saltsyre, svovlsyre og methansulfonsyre, eller med alkalimetaller og alkaliske jordartsmetaller, såsom natrium og calcium. De foreliggende forbindelser kan ydermere foreligge i form af deres hydrater. Naturligvis er også stereoisomerer og optiske isomerer (L-, D- og racemiske forbindelser) indbefattet i forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse.

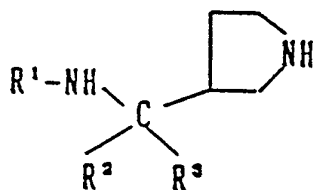
R^1 i ovenstående generelle formel [I] for forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse betegner fortrinsvis hydrogen eller en alkylgruppe med fra 1 til 3 carbonatomer. R^2 betegner fortrinsvis hydrogen eller en alkylgruppe med fra 1 til 3 carbonatomer. R^3 betegner fortrinsvis en alkylgruppe med fra 1 til 3 carbonatomer. Det foretrækkes også, at R^2 og R^3 sammen danner en methylenkæde med fra 2 til 5 carbonatomer, eller at R^1 og enten R^2 eller R^3 sammen danner en methylenkæde med fra 2 til 4 carbonatomer.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse kan syntetiseres ved en fremgangsmåde, hvor forbindelsen med den generelle formel [II]:



... [II].

omsættes med et pyrrolidinderivat med den generelle formel [III]:



... [III]

hvor R^1 , R^2 og R^3 , R^4 og X er som defineret ovenfor og Y betegner

halogen, hvorefter en fremstillet forbindelse om ønsket omdannes til et salt heraf. Denne reaktion udføres fortrinsvis ved en temperatur på fra ca. 20 til 150°C i et inert opløsningsmiddel, såsom acetonitril, tetrahydrofuran, ethanol, chloroform, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, pyridin, picolin eller vand.

Pyrrolidinderivatet med ovennævnte generelle formel [III] syntetiseres f.eks. ved en fremgangsmåde, hvori det kendte 1-benzyl-4-carboxy-2-pyrrolidon behandles med thionylchlorid til dannelse af et syrechlorid, som derpå omsættes med Meldrums syre, og det resulterende produkt decarboxyleres til opnåelse af 4-acetylderivatet heraf. Ketondelen af acetylgruppen omdannes til et oxim med hydroxylamin, og produktet reduceres med lithiualuminiumhydrid til opnåelse af 3-(1-aminoethyl)-1-benzylpyrrolidin. Dette produkt omsættes med 2-[tert-butoxycarbonyloxyimino]-2-phenyl-acetonitril (Boc-ON) til dannelse af en korresponderende tert-butyloxycarbonyl- (herefter omtalt som Boc) forbindelse, der derpå reduceres med palladium/carbon og debenzyleres til dannelse af 3-(1-tert-butoxycarbonylamino)ethylpyrrolidin. Derpå reduceres den Boc-forbindelse, der opnås som ovenfor, med lithiualuminiumhydrid og derpå med palladium/carbon og debenzyleres, og der opnås 3-(1-methylamino)ethylpyrrolidin.

Ved ovennævnte fremgangsmåde til fremstilling af forbindelsen ifølge den foreliggende opfindelse kan aminogruppen af pyrrolidinderivatet med den generelle formel [III] beskyttes med en gruppe, der gør forbindelsen i det væsentlige inert over for reaktionsforholdene. Eksempler på beskyttende grupper indbefatter acylgrupper, såsom formyl-, acetyl- og trifluoracetylgrupper; alkoxycarbonylgrupper med fra 2 til 6 carbonatomer, såsom ethoxycarbonyl- og tert-butoxycarbonylgrupper; aryloxycarbonylgrupper, såsom benzyloxycarbonyl-, p-methoxybenzyloxycarbonyl- og phenoxycarbonylgrupper; silylgrupper, såsom trimethylsilylgruppe, såvel som trityl-, tetrahydropyranyl-, vinyloxycarbonyl-, o-nitrophenylsulfenyl-, diphenylphosphinyl-, p-toluensulfonyl- og benzylgrupper. Disse beskyttende grupper kan om nødvendigt fjernes efter reaktionen ved kendt fremgangsmåde, såsom hydrolyse med en syre eller en base.

Ifølge den foreliggende opfindelse er mindst én blandt R^2 og R^3 i den generelle formel [I] en lavere alkylgruppe, således at der opretholdes en stærk antimikrobiel virkning af forbindelserne samtidig med, at vandopløseligheden heraf forøges. Som et resultat kan

der tilvejebringes forbindelser med særlig høj optagelse i tarmka-
nalen og stabilitet over for metaboliske forhold, hvilket overgår
forbindelsen CI-934 med hensyn til antimikrobiel virkning over for
gramnegative mikroorganismer. Forbindelserne ifølge den foreliggende
5 opfindelse kan navnlig forudsiges at udvise god farmakokinetik og
have lav toksicitet således, at forbindelserne forventes at have
værdi som farmaceutiske produkter.

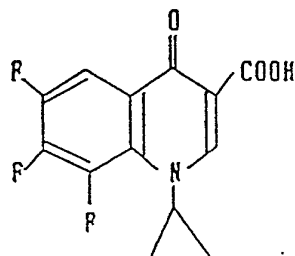
Den foreliggende opfindelse angår således også et antimikrobi-
elt middel omfattende en virkningsfuld mængde af et pyrrolidiny-
10 oxoquinolincarboxylsyrederivat med formel I eller salte heraf.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse kan derfor
anvendes bredt som antimikrobielle midler, der f.eks. skal indgives
mennesker eller dyr oralt, parentalt eller lokalt. Den foreliggende
opfindelse vil blive illustreret yderligere ved efterfølgende ikke-
15 begrænsende eksempler.

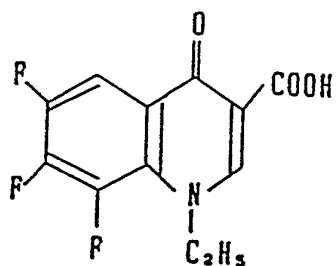
Eksempler

De carboxylsyrederivater (M-1) til (M-3), der anvendes som
udgangsmaterialer i de efterfølgende eksempler, er følgende:

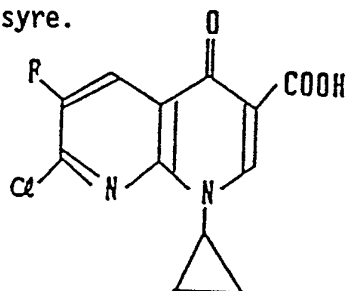
20 (M-1): 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxoquino-
lin-3-carboxylsyre.



(M-2): 1-ethyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-
carboxylsyre.



35 (M-3): 7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-
naphthylidin-3-carboxylsyre.



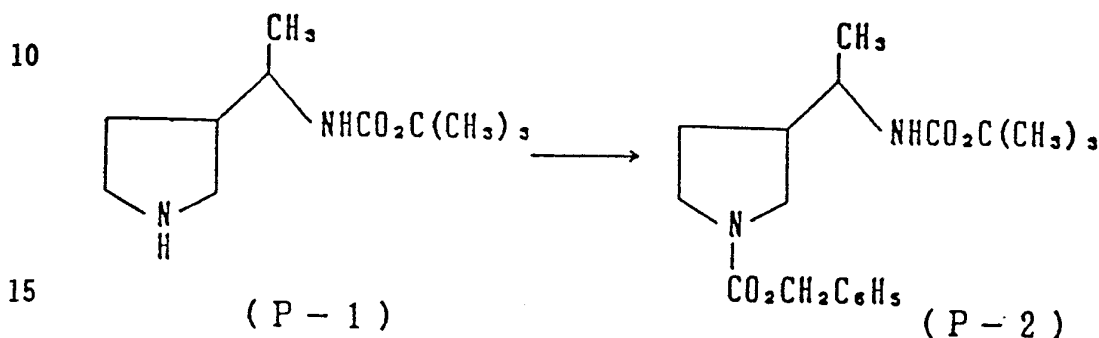
Forbindelserne (M-1) til (M-3) er kendte.

I de efterfølgende deleksempler 1 til 23 beskrives fremgangsmåder til fremstilling af de pyrrolidinderivater, der skal omsættes med de ovennævnte udgangsforbindelser.

5

Deleksempel 1

Syntese af 1-benzyloxycarbonyl-3-(1-tert-butoxycarbonylaminoethyl) pyrrolidin (P-2):



1,5 gram 3-(tert-butoxycarbonylaminoethyl)pyrrolidin (P-1), der opnås ifølge deleksempel 25, og 1,0 gram triethylamin opløses i 40 ml tetrahydrofuran. 1,7 Gram benzyloxycarbonylchlorid sættes dråbevis til opløsningen under afkøling på is, og den opnåede blanding omrøres ved stuetemperatur i 2 timer.

Opløsningsmidlet afdestilleres, og der tilsættes vand til resten. Efter ekstraktion med ethylacetat vaskes det organiske lag succesivt med 10% citronsyreopløsning, mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres derpå. Opløsningsmidlet afdestilleres, og resten underkastes søjle-kromatografi på 60 gram silicagel til opnåelse af 1,9 gram af den ønskede forbindelse (P-2) som en farveløs, viskøs olie fra en chloroform/ methanol (20:1) eluering.

30

NMR(CDC13):

1,13, 1,16 (hver 1,5H, d, J = 7 Hz, ca. 1:1)

1,44 (9H, s)

1,6 ~ 2,3 (3H, m)

35

2,9 ~ 3,8 (5H, m)

4,38 (1H, d, J = 9Hz)

5,12 (2H, s)

7,36 (5H, s)

Deleksempel 2

Adskillelse af stereoisomererne P-2A og P-2B fra 1-benzyloxy-carbonyl-3-(1-tert-butoxycarbonylaminoethyl)pyrrolidin (P-2) ved HPLC (engelsk: high performance liquid chromatography):

5

Adskillelsesforhold for forbindelsen (P-2) ved HPLC:

Søjle: Nucleosil 50-5, 20øx 250 mm

Opløsningsmiddel: ethylacetat/n-hexan (3:1)

10

Strømningshastighed: 5,3 ml/min.

Retentionstid: 31,0 min. (P-2A), 32,2 min. (P-2B)

Isomer (P-2A):

15

IR: 3330, 2970, 1680-1700, 1520

Masse m/e: 349 ($M^+ + 1$)

NMR($CDCl_3$): 1,13 (3H, d, $J = 7$ Hz)

1,44 (9H, s), 1,7 ~ 2,3 (3H, m)

2,9 ~ 3,9 (5H, m)

20

4,36 (1H, d, $J = 9$ Hz)

5,12 (2H, s), 7,36 (5H, s)

Isomer (P-2B):

IR: 3330, 2960, 1680 ~ 1670, 1520

25

Masse m/e: 348 (M^+)

NMR($CDCl_3$): 1,16 (3H, d, $J = 7$ Hz)

1,43 (9H, s) 1,6 ~ 2,4 (3H, m)

2,9 ~ 3,9 (5H, m)

4,44 (1H, d, $J = 9$ Hz)

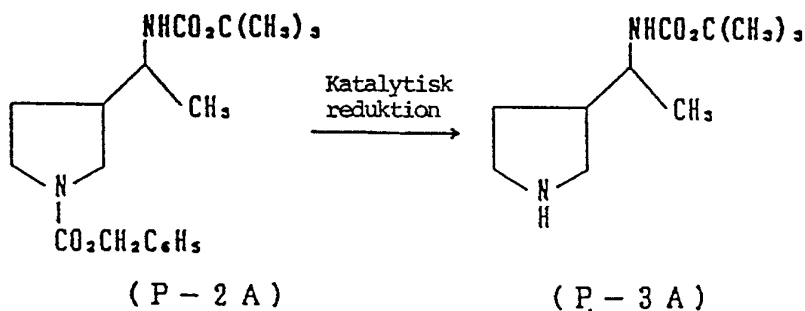
30

5,12 (2H, s) 7,36 (5H, s)

Deleksempel 3

i) Syntese af stereoisomereren (P-3A) af 3-(1-tert-butoxycarbonylaminoethyl)pyrrolidin:

35



640 mg 1-benzoyloxycarbonyl-3-(1-tert-butoxycarbonylaminoethyl) pyrrolidinisomer (P-2A) og 300 mg 5% Pd-C (50% fugtighed) sættes til 20 ml ethanol, og en katalytisk omsætning udføres ved stuetemperatur under et tryk på 3 atmosfære i 3 timer. Derpå frafiltreres katalysa-
5 toren, og ethanolen destilleres af til opnåelse af 390 mg af den ønskede forbindelse (P-3A) i form af en farveløs, viskøs olie.

IR: 1700 (skulder), 1690

10 NMR(CDCl₃): 1,14 (3H, d, J = 7Hz)
1,44 (9H, s)
1,5 ~ 2,3 (3H, m)
2,4 ~ 3,3 (4H, m)
3,4 ~ 3,9 (1H, m)
4,56 (1H, d, J = 9Hz)

ii) Syntese af stereoisomeren (P-3B) af 3-(1-tert-butoxycarbonylaminoethyl)pyrrolidin:

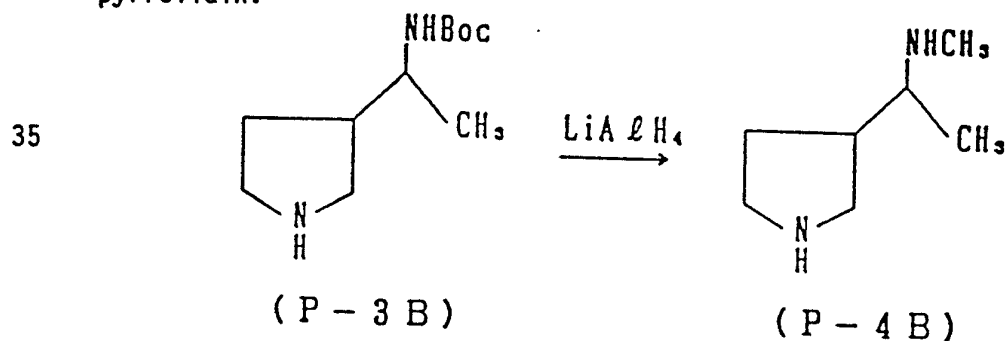
Der opnås en isomer (P-3B) i form af en farveløs, viskøs olie ud fra isomer P-2B på samme måde, som i deleksempel 3-i.

20

IR: 1700 (skulder), 1685
IR: 1700 (skulder), 1685
NMR(CDC₃): 1,17 (3H, d, J = 7Hz)
1,43 (9H, s)
25 1,7 ~ 2,5 (3H, m)
2,7 ~ 3,4 (4H, m)
3,4 ~ 3,8 (1H, m)
4,83 (1H, d, J = 9Hz)

30 Deleksempel 4

i) Syntese af stereoisomerer (P-4B) af 3-(1-methylaminoethyl)-pyrrolidin:



346 mg af isomerer (P-3B) opløses i 20 ml vandfrit tetrahydrofuran. Der tilsættes 500 mg lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4) til opløsningen, og blandingen koges under tilbagesvaling i 1,5 time. Efter afkøling tilsættes successivt 0,5 ml vand, 0,5 ml 15% NaOH og 1,5 ml vand til blandingen, og den opnåede blanding omrøres i yderligere 30 min. Uopløseligt materiale frafiltreres, og filtratet koncentrerer til opnåelse af 180 mg af den ønskede forbindelse (P-4B) i form af en lysegul olie.

10 NMR(CDCl₃): 1,06 (3H, d, J = 6Hz)
2,39 (3H, s)

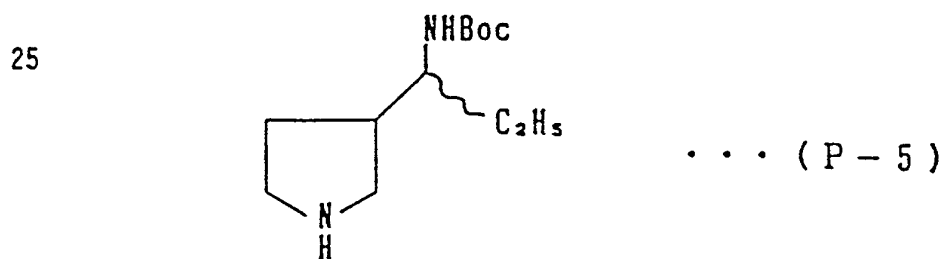
ii) Syntese af stereoisomeren (P-4A) af 3-(1-methylaminoethyl)pyrrolidin:

15 Isomeren (P-4A) opnås i form af en olie fra isomeren (P-3A) på samme måde, som beskrevet i deleksempel 4-i.

NMR(CDCl₃): 1,02 (3H, d, J = 6Hz)
2,39 (3H, s)

Deleksempel 5

Syntese af 3-(1-tert-butoxycarbonylaminopropyl)pyrrolidin
(P-5):



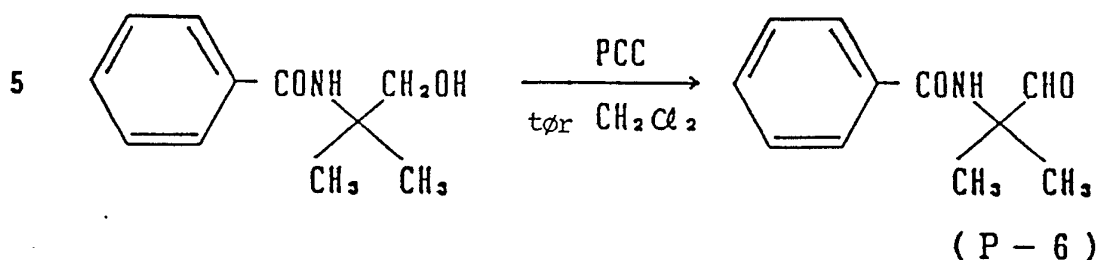
Den samme procedure, som beskrevet i deleksempel 24 og 25, gentages med undtagelse af, at ethylmalonat erstattes af ethyl-methylmalonat til opnåelse af den ønskede forbindelse (P-5) i form af et farveløst, voksagtigt, uraffineret faststof.

35

NMR(CDCl₃): 0,92 (3H, t, J = 8Hz)
1,42 (9H, s)

Deleksempel 6

Syntese af 2-benzoylamino-2-methylpropionaldehyd (P-6):



- 10 32,3 gram pyridiumchlorchromat (PCC) sættes til 200 ml dehydreret methylenchlorid. 50 ml af en opløsning af 19,3 gram af en kendt forbindelse i form af en alkohol i dehydreret methylenchlorid sættes dråbevis hertil under omrøring i løbet af ca. 1 time, og derpå fortsættes omrøringen i yderligere 20 timer. Derpå tilsættes
- 15 200 ml vandfri ether, og blandingen omrøres i 30 min. Det dannede præcipitat fjernes ved dekantering, og den opnåede opløsning affarves ved af føre den gennem en Florisilsøjle (15 cm). Opløsningsmidlet afdestilleres, og resten renses ved silicagelsøjlekromatografi til opnåelse af 11 gram af det ønskede aldehyd (P-6) fra en chloro-
- 20 form/methanol (10:1) eluering.

NMR(CDCl₃): 1,56 (3H, s)
 6,8 (1H, bs)
 7,2 ~ 8,1 (5H, m)
 9,4 (1H, s)

25

Deleksempel 7

Syntese af cis- eller trans-ethyl-4-benzoylamino-4-methylpente-noat:

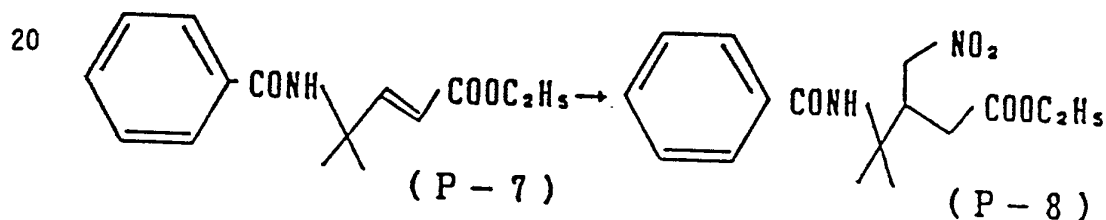
- 30 4,0 gram af ovennævnte aldehyd (P-6) opløses i 60 ml dehydreret methylenchlorid. 20 ml af en opløsning af 8,0 gram carboethoxymethylentriphenylphosphoran + (C₆H₅)₃P=COOC₂H₅ (i dehydreret methylenchlorid sættes dråbevis til opløsningen, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 6 timer. Derpå afdestilleres opløsningsmidlet, og
- 35 resten underkastes søjlekromatografi på 600 gram silicagel. Efter eluering med benzen/ethylacetat (2:1) opnås 0,7 gram af den ønskede forbindelse (P-7) i cis-form og 4,5 gram heraf i trans-form hver i form af et farveløst pulver.

Trans: NMR(CDC₃): 1,34 (3H, t, J = 7Hz)
 1,6 (6H, s)
 4,24 (2H, q, J = 7Hz)
 6,2 (1H, bs)
 5,9 (1H, d, J = 16,2Hz)
 7,10 (1H, d, J = 16,2Hz)
 7,2 - 7,9 (5H, m)

Cis: NMR(CDC₃): 1,20 (3H, t, J = 7Hz)
 1,72 (6H, s)
 4,02 (2H, q, J = 7Hz)
 5,78 (1H, d, J = 12,6Hz)
 6,36 (1H, d, J = 12,6Hz)
 7,25 - 7,95 (5H, m)

Deleksempel 8

Syntese af ethyl-4-benzoylamino-4-methyl-3-nitromethylpentanoat (P-8):



25

2,0 gram trans-olefin (P-7) og 11,5 ml tetramethylguanidin sættes til 110 ml nitromethan, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 20 timer. Derpå afdestilleres opløsningsmidlet, og resten opløses i chloroform. Den opnåede opløsning vaskes med 0,5 N saltsyre og derpå med mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit natriumsulfat.

30 Chloroformen afdestilleres, og den opnåede olieagtige rest underkastes for søjlekromatografi på 250 gram silicagel. Efter eluering med chloroform/methanol (20:1), opnås 2,4 gram af det ønskede nitromethanaddukt (P-8) i form af et farveløst pulver.

NMR(CDC₃): 1,25 (3H, t, J = 7Hz)
 1,48 og 1,56 (hver 3H, s)
 2,4 - 2,8 (2H, m)

4,10 (2H, q, J = 7Hz)

4,4 ~ 5,0 (2H, m)

6,35 (1H, bs)

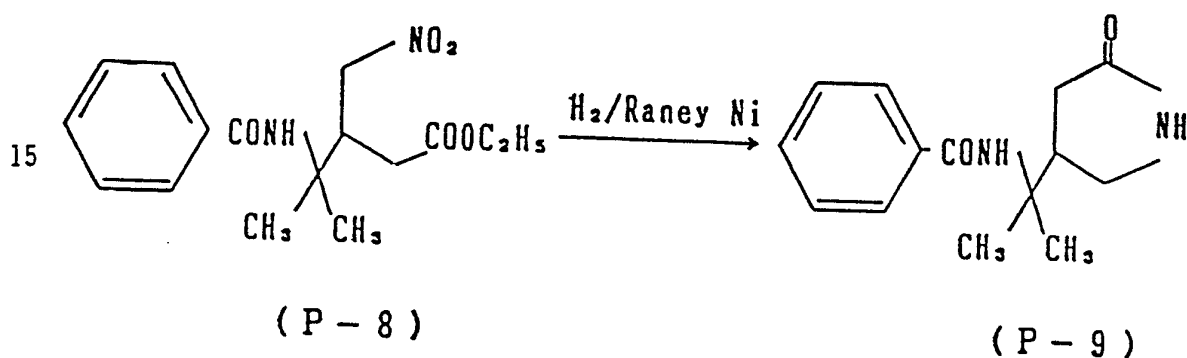
7,2 ~ 7,9 (5H, m)

5

Ovennævnte forbindelse kan også opnås fra cis-olefinen på en tilsvarende måde, som beskrevet ovenfor.

Deleksempel 9

10 Syntese af 4-(1-benzoylamino-1-methyl)ethyl-2-oxypyrrolidin (P-9):



20

810 mg af ovennævnte nitroforbindelse (P-8) opløses i 40 ml vandfri ethanol. Raneynikkel sættes til opløsningen, og den katalytiske reduktion udføres ved omgivelsestemperatur under atmosfæretryk i 3 dage. Katalysatoren frafiltreres og vaskes med ethanol 3 gange. Vaskeopløsningerne sættes til filtratet. Resten underkastes

25 søjlekromatografi på 60 gram silicagel til opnåelse af 50 mg pyrrolidonforbindelse (P-9) i form af et pulver fra en chloroform/methanol (10:1) eluering.

30

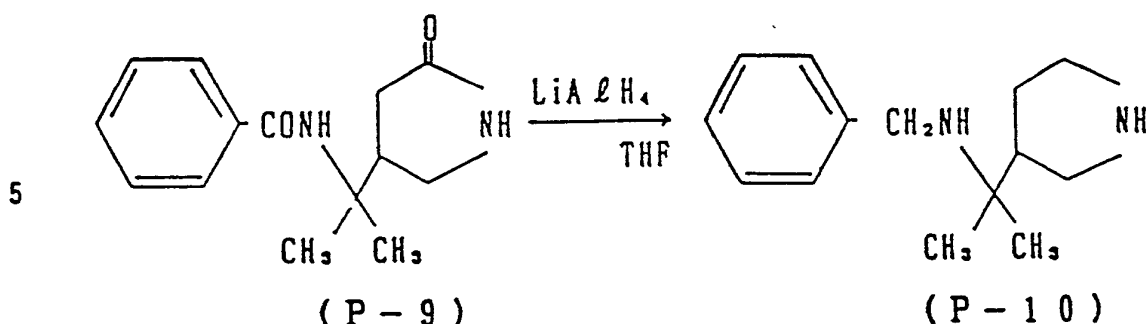
NMR(CDC₃): 1,46 (6H, s), 2,1 ~ 2,6 (2H, m)

2,8 ~ 3,8 (3H, m), 5,96 (1H, bs)

6,16 (1H, bs), 7,2 ~ 8,0 (5H, m)

Deleksempel 10

35 Syntese af 3-(1-benzylamino-1-methyl)ethylpyrrolidin (P-10):

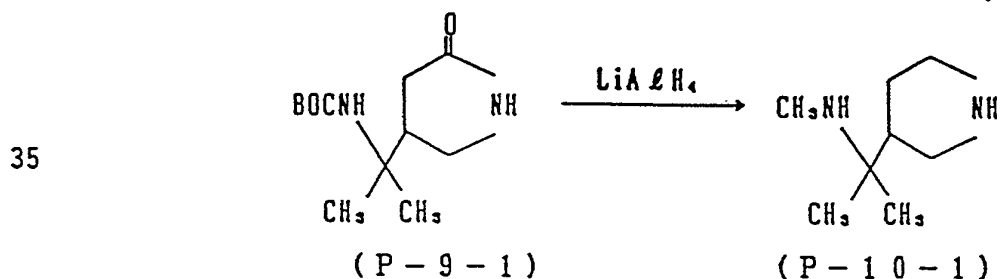


800 mg lithiumaluminiumhydrid sættes til 20 ml vandfri tetrahydrofuran, der indeholder 780 mg af ovennævnte amidforbindelse (P-9). Blandingen opvarmes under tilbagesvaling ved 80°C i 6 timer. Efter fuldendelse af reaktionen sættes 0,8 ml vand, 0,8 ml 15% NaOH og 2,4 ml vand successivt til blandingen, og den omrøres i 30 min. Uopløseligt materiale fjernes ved filtrering og vaskes med tetrahydrofuran adskillige gange. Vaskeopløsningerne sættes til filtratet og blandingen koncentrerer under reduceret tryk. Resten underkastes for søjlekromatografi på 60 gram silicagel. Efter udvikling med n-butanol/eddikesyre/vand/ethylacetat (1:1:1:1) opsamles eluatet, og opløsningsmidlet destillerer af. Den opnåede rest opløses i chloroform, vaskes med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit natriumsulfat. Chloroformen afdestilleres til opnåelse af 340 mg af den ønskede forbindelse (P-10).

25 NMR(CDCl₃): 1,12 (6H, s), 1,8 (2H, m)
 2,3 (1H, m), 2,9 (4H, m)
 3,72 (2H, s), 7,28 (5H, m)
 7,25 ~ 7,3 (2H, m)

30 Deleksempel 10-1

Syntese af 3-(1-methyl-1-methylamino)ethylpyrrolidin (P-10-1):

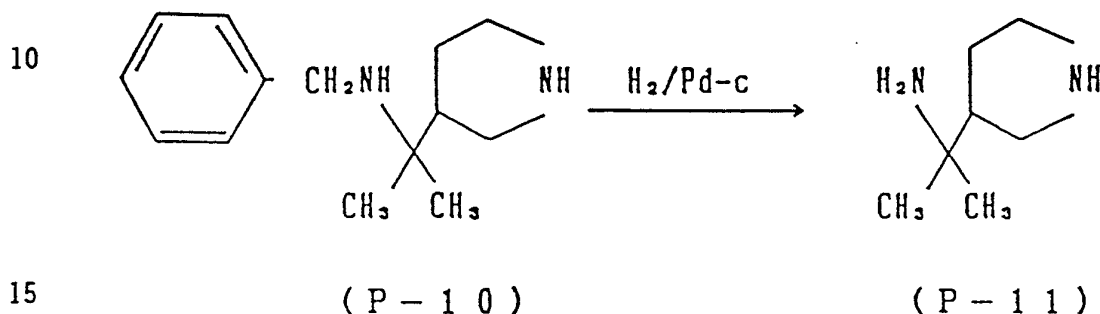


Den ønskede forbindelse (P-10-1) opnås på samme måde, som

beskrevet i deleksempel 10, med undtagelse af, at der anvendes et udgangsmateriale (P-9-1) med BOC i stedet for benzoyl i amidet (P-9).

5 Deleksempel 11

Syntese af 3-(1-amino-1-methyl)ethylpyrrolidin (vandig opløsning) (P-11):



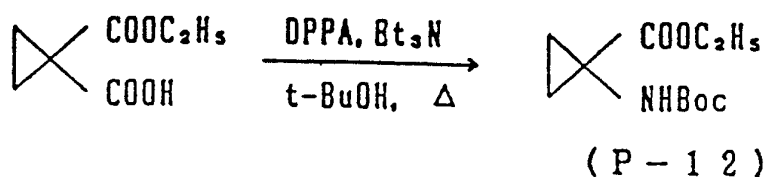
200 mg af ovennævnte amin (P-10), 200 mg palladium black og 3 ml 1N saltsyre sættes til 20 ml methanol, og den katalytiske reduktion udføres ved stuetemperatur under atmosfærisk tryk i 18 timer. Efter fuldendelse af reaktionen tilsættes 2 ml 1N saltsyre til reaktionsblandingen og katalysatoren frafiltrereres. Filtratet destilleres af til opnåelse af hydrochloridet af den tilsigtede forbindelse (P-11). Der tilsættes 3 ml vand og 2 ml 50% NaOH, og blandingen destilleres under reduceret tryk (badtemperatur ca. 100°C), og en vandig opløsning af den destillerede amin (P-11) opsamles under anvendelse af acetone/tør is afkølingsvæske. Der tilsættes 3 ml vand til destillationsresten, og den samme procedure, som anført ovenfor, gentages 2 gange til opnåelse af en vandig opløsning af amin (P-11), der anvendes i det efterfølgende reaktionstrin, som det er.

30

Rf-værdi: 0,20 (n-butanol-eddikesyre-vand-ethylacetat) (1:1:1:1)).

Deleksempel 12

35 Syntese af ethyl-1-tert-butoxycarbonylaminocyclopropan-carboxylat (P-12):

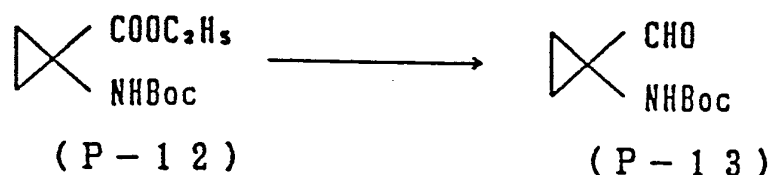


5,0 gram kendt monoethyl-1,1-cyclopropandicarboxylat, 4,5 ml triethylamin og 6,9 ml diphenylphosphorazidat (DPPA) sættes til 80 ml tert-butylalkohol, og blandingen opvarmes under tilbagesvaling ved 90 til 100°C i 4 timer. Efter afdestillering af opløsningsmidlet opløses resten i ethylacetat og vaskes med 5% citronsyre, mættet vandig natriumcarbonatopløsning og mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres derpå. Opløsningsmidlet afdestilleres til opnåelse af 5,7 gram af den ønskede forbindelse (P-12) i form af en lysegul olie.

NMR(CDCl₃):
 1,2 (7H, m)
 1,44 (9H, s)
 4,12 (2H, q, J = 7Hz)
 5,04 (1H, bs)

Deleksempel 13

Syntese af 1-tert-butoxycarbonylamidocyclopropancarboaldehyd (P-13):



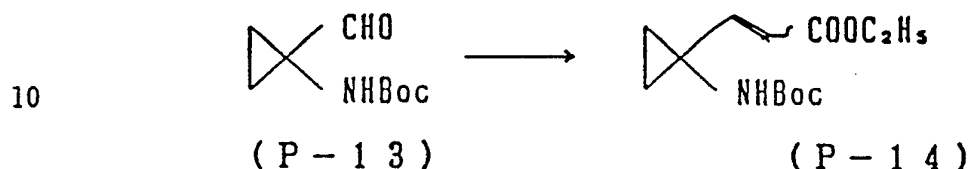
7,1 gram af esterforbindelsen (P-12) opløses i 200 ml vandfri n-hexan. 46 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1M opløsning i n-hexan) sættes dråbevis til opløsningen under afkøling til -65°C i argonatmosfære, og blandingen omrøres ved fra -60 til -70°C i 4 timer. Temperaturen hæves til stuetemperatur, og produktet ekstraheres tilstrækkeligt med mættet natriumhydrogensulfitopløsning. Det derved dannede præcipitat frafiltreres, og det vandige lag justeres til pH 9 med 10% NaOH under afkøling på is. Efter adskillige gange ekstraktion med ether, vaskes etherlaget med mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Etheren afdestilleres til opnåelse af 2,6 gram af det ønskede aldehyd (P-13) i form af et farveløst faststof.

NMR(CDCl₃) δ ppm: 1,36 (4H, m), 1,48 (9H, s)

5,20 (1H, bs), 9,20 (1H, s)

Deleksempel 14

Syntese af ethyl-3-(1-tert-butoxycarbonylaminocyclopropyl)
 5 acrylat (P-14):

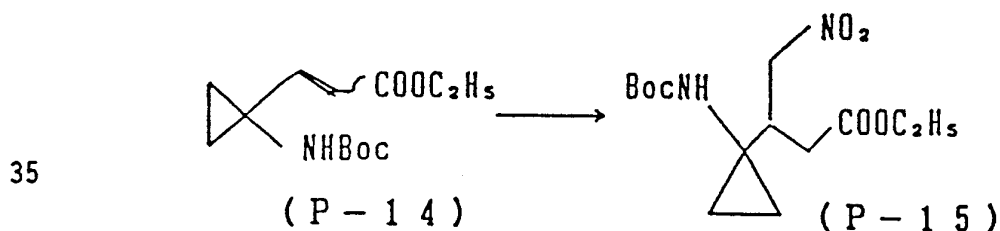


15 1,12 gram af udgangsaldehydet opløses i 22 ml vandfrit methylenchlorid. Der sættes 2,24 gram carbethoxymethylentriphenylphosphoran til opløsningen i argonatmosfære, og blandingen koges under tilbagesvaling ved 60°C natten over. Opløsningsmidlet afdestilleres, og resten underkastes søjlekromatografi på 120 gram silicagel til opnåelse af den ønskede forbindelse (P-14) i hovedsagelig trans-form
 20 fra det eluat, der opnås med benzen/ethylacetat (2:1). Produktet er et hvidt pulver.

25 NMR(CDC1₃): 1,30 (3H, t, J = 7Hz), 1,40 (9H, s)
 1,0 ~ 1,3 (4H, m), 4,20 (2H, q, J = 7Hz)
 5,0 (1H, bs), 5,80 (1H, d, J = 18Hz)
 6,28 (1H, d, J = 18Hz)

Deleksempel 15

30 Syntese af ethyl-3-(1-tert-butoxycarbonylaminocyclopropyl)-4-nitrobutyrat (P-15):



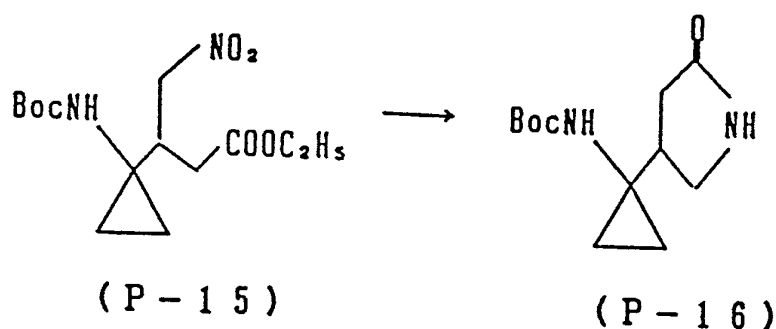
Den olefiniske udgangsforbindelse (P-14) opløses i 60 ml nitromethan. 4,5 ml 1,1,3,3-tetramethylguanidin sættes til opløsningen,

og blandingen omrøres ved stuetemperatur natten over. Opløsningsmid-
 let afdestilleres under reduceret tryk, og resten underkastes søjle-
 kromatografi på 100 gram silicagel til opnåelse af 960 mg af den
 ønskede forbindelse (P-15) i form af en farveløs olie.

NMR(CDCl₃): 0,85 ~ 0,95 (4H, m)
 1,30 (3H, t, J = 7Hz)
 1,47 (9H, s), 2,25 (1H, m)
 2,6 (2H, m), 4,16 (2H, q, J = 7Hz)
 4,6 (2H, m), 5,0 (1H, bs)

Deleksempel 16

Syntese af 4-(1-tert-butoxycarbonylaminocyclopropyl)pyrrolidin-2-one (P-16):

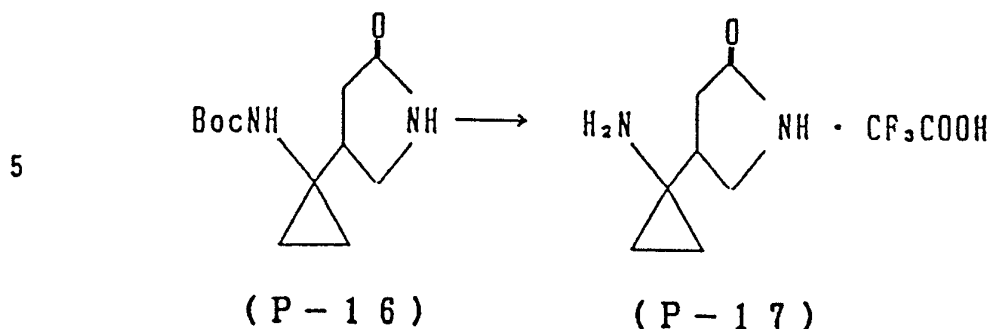


960 mg af nitroforbindelsen (P-15) opløses i 50 ml vandfri
 ethanol. Raneynikkel sættes til opløsningen, og den katalytiske
 reduktion udføres ved stuetemperatur. Katalysatoren fjernes, og
 ethanolen afdestilleres. Resten opvarmes til 150°C i 5 min. og
 underkastes søjlekromatografi på 80 gram silicagel til opnåelse af
 320 mg ringsluttet forbindelse (P-16) fra en chloroform/methanol
 (10:1) eluering. Produktet er et farveløst pulver.

NMR(CDCl₃): 0,7 ~ 0,8 (4H, m), 1,38 (9H, s)
 2,3 (3H, m), 3,4 (2H, m)
 5,0 (1H, bs), 5,8 (1H, bs)

Deleksempel 17

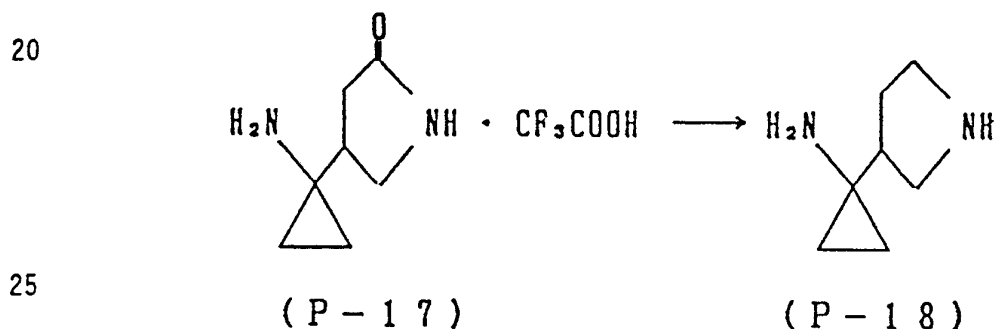
Syntese af 4-(1-aminocyclopropyl)pyrrolidin-2-on-trifluoracetat
 (P-17):



10 1,2 ml trifluoreddikesyre og 0,6 ml anisol sættes til 230 mg af
 BOC-forbindelse (P-16) under afkøling på is, og blandingen omrøres
 ved stuetemperatur i 1 time. Derpå sættes ether til reaktionsbland-
 ingen, og det således dannede præcipitat opsamles ved filtrering.
 15 Efter omhyggelig vask med ether opnås 200 mg af amintrifluoracetatet
 (P-17), der er nævnt ovenfor.

Deleksempel 18

Fremstilling af en vandig opløsning af 3-(1-aminocyclopropyl)
 pyrrolidin (P-18):

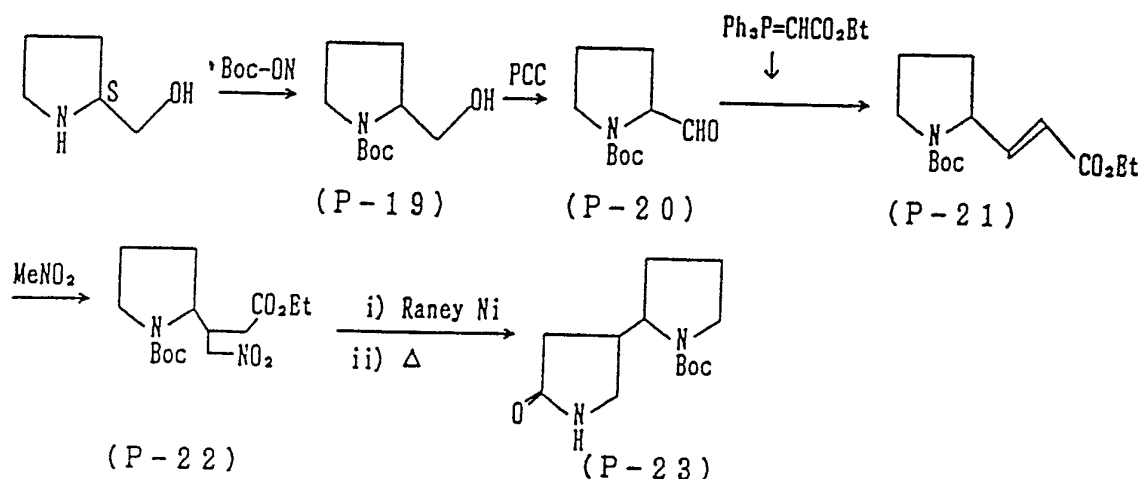


25 8 ml tetrahydrofuran sættes til 260 mg trifluoracetat (P-17).
 Derpå sættes 0,5 ml triethylamin til blandingen under afkøling på is
 for at opløse forbindelsen (P-17) heri. 300 mg Lithiumaluminium-
 30 hydrid sættes til opløsningen, og blandingen koges under tilbage-
 svaling natten over. 0,3 ml vand, 0,3 ml 15% NaOH og 0,9 ml vand
 tilsættes successivt under afkøling på is, og blandingen omrøres i
 30 min. Uopløseligt materiale frafiltreres, og der sættes derpå 3 ml
 1N saltsyre til filtratet. Opløsningsmidlet afdestilleres under
 35 reduceret tryk. 3 ml Vand og derpå 3 ml 50% NaOH sættes til resten
 under afkøling på is til opnåelse af en alkalisk blanding, som
 destilleres under reduceret tryk (oliebadtemperatur: ca. 100°C), og
 en vandig opløsning af den netop destillerede diamin (P-18) afkøles
 og opsamles i et bad med tør is/acetone.

Den vandige opløsning af den således opnåede forbindelse (P-18) anvendes, som den er, i et efterfølgende reaktionstrin.

TLC Rf-værdi: 0,14 (n-butanol-eddiesyre-vand-ethylacetat
(1:1:1:1))

Reaktionen ved syntese af forbindelserne (P-19) til (P-23) er som følger:



Deleksempel 19

Syntese af (S)-1-tert-butoxycarbonylpyrrolidin-2-methanol (P-19):

4,04 gram (S)-pyrrolidinmethanol og 9,84 gram Boc-ON opløses i 100 ml 75% vandig dioxan og opløsningen omrøres i 1 time. Derpå koncentrerer reaktionsvæsken, ekstraheres med chloroform, vaskes med 0,5 N NaOH og mættet vandig natriumchloridopløsning, og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleres. Resten underkastes søjlekromatografi på 100 gram silicagel og elueres med 2% methanol/chloroform til opnåelse af 8,04 gram af en farveløs olie (P-19).

Deleksempel 20

Syntese af (S)-1-tert-butoxycarbonylpyrrolidin-2-carboxyaldehyd (P-20):

10 ml af en opløsning af 8,04 gram af alkoholen (P-19), der opnås som beskrevet ovenfor, i dichlormethan sættes til 100 ml

dichlormethan indeholdende 12,9 gram pyridiumchlorchromat, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 2 timer. Derpå tilsættes 100 ml ether til reaktionsblandingen, og blandingen dekanteres. Resten vaskes med 200 ml chloroform. Vaskeopløsningen sættes til det
 5 organiske lag, og blandingen føres gennem en Florisilsøjle for at fjerne chromforbindelser. Opløsningsmidlet afdestilleres, og resten renses ved søjlekromatografi med 50 gram silicagel og chloroform til opnåelse af 4,76 gram (60%) af et aldehyd (P-20) i form af en gul olie.

10

NMR(CDCl₃): 1,46 (9H, s), 1,70 ~ 2,20 (4H, m)
 3,3 ~ 3,6 (2H, m), 3,9 ~ 4,3 (1H, m)
 9,4 ~ 9,6 (1H, bs)

15

Deleksempel 21

Syntese af ethyl-trans-3-(1-tert-butoxycarbonyl-2-pyrrolidinyll) acrylat (P-21):

4,76 gram aldehyd (P-20), der opnås som beskrevet ovenfor, og 8,32 gram carbethoxymethylentriphenylphosphoran sættes til 100 ml
 20 dichlormethan, og blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 3 dage. Opløsningsmidlet afdestilleres og resten underkastes søjlekromatografi på 150 gram silicagel, og elueres derpå med benzen/ethylacetat (6:1) til opnåelse af 3,83 gram af den ønskede forbindelse (P-21) i form af en farveløs olie.

25

NMR(CDCl₃): 1,28 (3H, t, J = 7,3Hz)
 1,44 (9H, s), 1,6 ~ 2,2 (4H, m)
 3,3 ~ 3,55 (2H, m)
 4,19 (2H, q, J = 7,3Hz)
 30 4,3 ~ 4,6 (1H, m)
 5,81 (1H, d.d, J = 15Hz)
 6,83 (1H, d.d, J = 15,6Hz)

Deleksempel 22

35

Syntese af ethyl-3-(1-tert-butoxycarbonyl-2-pyrrolidinyll)-4-nitrobuturat (P-22):

3,83 gram af esteren (P-21), der opnås som beskrevet ovenfor, 3,28 gram 1,1,3,3-tetramethylguanidin og 20 ml nitromethan blandes sammen, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 24 timer.

Nitromethanen afdestilleres, og resten underkastes søjlekromatografi på 75 gram silicagel, og elueres med benzen/ethylacetat (5:1) til opnåelse af 4,5 gram af forbindelsen (P-22) i form af en farveløs olie.

5

Deleksempel 23

Syntese af 4-(1-tert-butoxycarbonyl-2-pyrrolidiny)pyrrolidin-2-on (P-23):

3,30 gram af nitroforbindelsen (P-22) og 1,5 ml Raneynikkel sættes til 50 ml ethanol, og den katalytiske reduktion udføres i et dogn. Katalysatoren frafiltreres, og filtratet koncentrerer under reduceret tryk. Der sættes 50 ml benzen til resten, og blandingen koges under tilbagesvaling i et dogn. Derpå afdestilleres benzen under reduceret tryk, og resten underkastes søjlekromatografi på 50 gram silicagel og elueres med chloroform/methanol (95:5) til opnåelse af 2,13 gram af den ønskede ringsluttete forbindelse (P-23) i form af farveløse krystaller.

20

Smeltepunkt 140 - 143⁰C

NMR(CDCl₃): 1,36 (9H, s)
1,5 ~ 2,2 (4H, m)
2,0 ~ 2,4 (1H, m)
2,9 / 3,6 (4H, m)
3,70 / 3,96 (1H, m)

25

Deleksempel 24

(1) 4-acetyl-1-benzyl-2-pyrrolidon:

10 ml thionylchlorid og 30 ml dioxan sættes til 4,4 gram 1-benzyl-4-carboxy-2-pyrrolidon. Blandingen omrøres under opvarmning til 90 til 100⁰C i 30 min., og derpå afdestilleres opløsningsmidlet og overskydende thionylchlorid under reduceret tryk til opnåelse af syrechloridresten.

2,5 gram magnesiummethoxid og 3,5 gram ethylmalonat sættes til 40 ml vandfri ether, og blandingen koges under tilbagesvaling i 1,5 time til opnåelse af en opløsning. Opløsningen af syrechloridet i ether, der fremstilles som beskrevet ovenfor, sættes dråbevis til denne opløsning under omrøring og under afkøling på is. Efter afslutning af tilsætningen koges blandingen under tilbagesvaling i 1 time. Der tilsættes en mængde af en fortyndet svovlsyreopløsning i

overskud hertil under afkøling med is for at gøre opløsningen svagt sur. Den ekstraheres med ether og tørres.

Opløsningsmidlet afdestilleres. 10 ml eddikesyre, 45 ml vand og 1 ml koncentreret svovlsyre sættes til resten, og blandingen koges under tilbagesvaling i 5 timer. Opløsningsmidlet afdestilleres under reduceret tryk. Resten opløses i chloroform og vaskes med 10% saltsyre og derpå med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og tørres. Opløsningsmidlet afdestilleres til opnåelse af 3,3 gram af den ønskede forbindelse i form af en olie.

NMR(CDCl₃) δ ppm: 2,2 (3H, s)
2,66 (2H, d, J = 7,2Hz)
3,0 ~ 3,6 (3H, m)
4,32 ~ 4,52 (hver 1H, d, J = 14Hz, AB-q)
7,29 (5H, s)

(2) 1-benzyl-4-(1-hydroxyiminoethyl)-2-pyrrolidon:

15 ml pyridin sættes til en blanding af 3,3 gram af den forbindelse, der opnås i ovennævnte proces (1), og 2,5 gram hydroxylaminhydrochlorid, og blandingen opvarmes ved 90°C i 5 timer. Vand sættes til reaktionsblandingen, og derpå gøres den sur med saltsyre og ekstraheres med dichlormethan. Dichlormethanen afdestilleres, og den opnåede rest underkastes søjlekromatografi på 30 gram silicagel. Efter eluering med methanol/chloroform (1:20), opnås 2,6 gram af den ønskede forbindelse i form af et pulver.

NMR(CDCl₃) δ ppm: 1,8 (3H, s)
2,62 (2H, d, J = 7,2Hz)
2,9 ~ 3,6 (3H, m)
4,44 (2H, s)
7,28 (5H, s)

Deleksempel 25

(1) 3-(1-aminoethyl)-1-benzylpyrrolidin:

30 ml vandfrit tetrahydrofuran (THF) sættes til 650 mg 1-benzyl-4-(1-hydroxyiminoethyl)-2-pyrrolidon og 500 mg lithiumaluminiumhydrid, og den opnåede blanding koges under tilbagesvaling i 20 timer. Efter sønderdeling af lithiumaluminiumhydridet

fracfiltreres præcipitatet og vaskes omhyggeligt med THF. Vaskeopløsningen sættes til filtratet. Opløsningsmidlet destilleres af under reduceret tryk til opnåelse af 587 mg af den ønskede forbindelse i form af en lysegul olie.

5

NMR(CDCl₃) δ ppm:

0,1 ~ 1,1 (3H, 2 par dubletter ca. 1:1, J = 7Hz)

3,55 (2H, s)

7,25 (5H, s)

10

(2) 3-(1-tert-butoxycarbonylaminoethyl)-1-benzylpyrrolidin:

580 mg af den forbindelse, der opnås i ovennævnte trin (1), og 730 mg Boc-ON opløses i dehydreret THF, og opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 3 timer. Efter af udgangsmaterialerne er fuldstændig forsvundet, afdestilleres THF. Der tilsættes ethylacetat, og blandingen vaskes med 0,2 N NaOH 2 gange og derpå med mættet vandig natriumchloridopløsning 1 gang og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleres, og resten underkastes søjlekromatografi på 30 gram silicagel. Efter eluering med 2% methanol/chloroform opnås 634 mg af den ønskede forbindelse i form af en olie.

15

20

NMR(CDCl₃) δ ppm:

1,0 ~ 1,2 (3H, 2 par dubletter, J = 7Hz)

1,45 (9H, s)

25

3,6 (2H, kvartet af AB-typen)

7,3 (5H, s)

(3) 3-[1-(methylamino)ethyl]-1-benzylpyrrolidin:

642 mg af den forbindelse, der opnås i ovennævnte trin (2), og 250 mg lithiumaluminiumhydrid sættes til 10 ml dehydreret THF, og blandingen koges under tilbagesvaling i 2 timer. Efter afkøling tilsættes 0,25 ml vand, 0,25 ml 15% vandig NaOH-opløsning og 0,75 ml vand successivt, og uopløseligt materiale fracfiltreres. En vaskeopløsningen af THF (10 ml) sættes til stamvæsken, og opløsningsmidlet afdestilleres. Der opnås 448 mg af den ønskede forbindelse i form af en farveløs olie.

30

35

NMR(CDCl₃) δ ppm:

0,9 ~ 1,1 (2H, 2 par dubletter, J = 7Hz)

2,35 (3H, s)

3,55 (2H, s)

7,20 (5H, s)

5 (4) 3-[1-(methylamino)ethyl]pyrrolidin:

20 ml ethanol og 500 mg 5% Pd-C (50% fugtighed) sættes til 448 mg af den forbindelse, der opnås i ovennævnte trin (3), og reduktionen udføres ved 40 til 50°C under et tryk på 4,3 atmosfære. Efter 7 timer frafiltreres katalysatoren, og filtratet koncentrerer under reduceret tryk til opnåelse af 240 mg af den ønskede forbindelse i form af en lysegul olie.

NMR(CDCl₃) δ ppm:

0,95 ~ 1,15 (2H, 2 par dubletter, J = 7Hz)

15 2,39 (3H, s)

(5) 3-[1-(tert-butoxycarbonylamino)ethyl]pyrrolidin:

30 ml ethanol sættes til blandingen af 2,35 gram af den forbindelse, der opnås i ovennævnte trin (2), og 1,1 gram 5% Pd-C (50% fugtighed), og reduktionen udføres ved ca. 50°C under et tryk på 4,3 atmosfære i 4,5 time. Katalysatoren fjernes og derpå afdestilleres ethanolen til opnåelse af 1,5 gram af den ønskede forbindelse i form af en farveløs, viskøs væske.

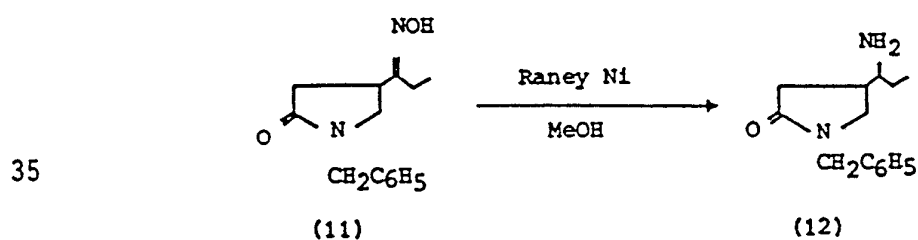
25 NMR(CDCl₃) δ ppm:

1,42 (9H, s)

1,12 ~ 1,15 (hver 1,5H, d, J = 7Hz)

Deleksempel 26

30 (12) 4-(1-aminopropyl)-1-benzyl-pyrrolidin-2-on



Oxinforbindelsen (11) fremstilles på samme måde, som beskrevet i deleksempel 25, med undtagelse af, at der anvendes

ethylmethylmalonat i stedet for ethylmalonat. 3,0 gram oximforbindelse opløses i 30 ml methanol, hvorefter 4 ml Raneynikkel sættes hertil til udførsel af reaktionen ved stuetemperatur i 24 timer. Katalysatoren frafiltreres, og opløsningsmidlet afdestilleres. Som et resultat opnås 2,8 gram (100%) af aminforbindelsen (12) i form af en lysegul olie.

NMR(CDCl₃) δ ppm:

0,91 (3H, t, J = 7Hz)
 1,1 - 1,5 (2H, m), 1,9 - 2,7 (4H, m)
 2,9 - 3,4 (2H, m), 4,46 (2H, AB-q, J = 16Hz)
 7,28 (5H, s)

(13) 1-benzyl-4-(1-tert-butyloxycarbonylaminopropyl)-pyrrolidin-2-on og HPLC-adskillelse (forbindelserne 14-A og 14-B)

3,0 gram af aminforbindelsen (12) opløses i 20 ml tetrahydrofuran, hvorefter 3,3 gram Boc-forbindelse tilsættes, fulgt af omrøring af blandingen ved stuetemperatur i et døgn. Opløsningsmidlet afdestilleres, og ethylacetat sættes til resten. Resten vaskes derpå med 10% citronsyre, 0,5 N NaOH-opløsning og en mættet NaCl-opløsning, og tørres derefter. Resten, dvs. en viskøs olie, underkastes HPLC til adskillelse af de steriske isomerer (14-A) og (14-B).

Adskillelsesforhold

Søjle: Nucleosil 50-5 (20ø x 250 mm)
 Opløsningsmiddel: ethylacetat-tetrahydrofuran (9:1 V/V)
 Strømningshastighed: 6,6 ml/min.
 Retentionstid: isomer (14-A): 34 minutter
 isomer (14-B): 37 minutter

Isomer (14-A) 1,4 gram (33%)

Smeltepunkt 123 - 124⁰

Grundstofanalyse for C₁₉H₂₈N₂O₃:

Beregnet: C 68,65, H 8,49, N 8,43
 Fundet: C 68,84, H 8,51, N 8,37

NMR(CDCl₃) δ ppm:

0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz)

1,1 - 1,6 (2H, m), 1,40 (9H, s)
 2,1 - 2,6 (3H, m), 2,9 - 3,7 (3H, m)
 4,1 - 4,4 (1H, m), 4,43 (2H, AB-q, J = 16 Hz)
 7,28 (5H, s)

5

Isomer (14-B) 1,4 gram (33%)
 Smeltepunkt 114 - 117⁰
 Grundstofanalyse for C₁₉H₂₈N₂O₃:

10 Beregnet: C 68,65, H 8,49, N 8,43
 Fundet: C 68,88, H 8,49, N 8,49

NMR(CDCI₃) δ ppm:
 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz)
 15 1,0 - 1,6 (2H, m), 1,40 (9H, s)
 2,0 - 2,6 (3H, m)
 2,9 - 3,6 (3H, m)
 4,22 (2H, AB-q, J = 16 Hz)
 4,3 - 4,5 (1H, m), 7,28 (5H, s)

20

Isomer (15-B): 4-(1-aminopropyl)-1-benzylpyrrolidin-2-on

5 ml trifluoreddikesyre og 1 ml anisol sættes til 1,3 gram af
 Boc-forbindelsen (14-B), og derpå omrøres opløsningen ved stue-
 temperatur i 30 min. Opløsningen koncentrerer under reduceret tryk,
 25 hvorefter vand sættes til resten, og resten vaskes, justeres til
 alkalinitet med NaOH, ekstraheres med chloroform, og tørres. Der
 opnås 800 mg (88%) aminforbindelse (isomer 15-B) i form af en farve-
 løs olie.

30 NMR(CDCI₃) δ ppm:
 0,92 (3H, t, J = 7,5 Hz)
 1,1 - 1,5 (2H, m), 1,9 - 2,7 (4H, m)
 2,9 - 3,5 (2H, m)
 4,45 (2H, AB-q, J = 16 Hz), 7,28 (5H, s)

35

Isomer (15-A) kan også opnås ved en fremgangsmåde, der svarer
 til den, der er beskrevet ovenfor.

Isomer (16-B): 3-(1-aminopropyl)-1-benzylpyrrolidin

800 mg af aminforbindelsen (15-B) opløses i 30 ml tetrahydrofuran, hvorefter 700 mg lithiualuminiumhydrid sættes hertil, og blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 4 timer. Efter afkøling sættes 0,7 ml vand, 0,7 ml 15% NaOH-opløsning og 2,1 ml vand til reaktionsopløsningen i den nævnte rækkefølge, hvorefter reaktionsblandingens omrøres i 30 min., uopløseligt materiale fjernes ved filtrering, og filtratet koncentrerer. Som et resultat opnås 750 mg (100%) benzylpyrrolidinforbindelse (isomer 16-B) i form af en farveløs, viskøs olie.

NMR(CDCl₃) δ ppm:

0,92 (3H, t, J = 8 Hz)

1,0 - 1,7 (7H, m), 1,7 - 2,9 (3H, m)

3,60 (2H, s), 7,30 (5H, s)

Isomer 16-A kan også opnås ved en fremgangsmåde, der svarer til den, der er beskrevet ovenfor.

Isomer 17-B: 1-benzyl-3-(1-tert-butoxycarbonylaminopropyl) pyrrolidin

750 mg benzylpyrrolidinforbindelse (isomer 16-B) opløses i 20 ml tetrahydrofuran, hvorefter 830 mg Boc-ON-forbindelse sættes til opløsningen, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time. Efter at opløsningsmidlet er afdestilleret, sættes ethylacetat til resten, og resten vaskes med 0,2 N NaOH-opløsning og vand og tørres. Det resulterende olieagtige produkt oprenses ved silicagelkromatografi (SiO₂ 20 gram). Som et resultat opnås 930 mg (85%) af Boc-aminforbindelsen (isomer 17-B) i form af en farveløs olie fra den fraktion, der er elueret med benzen-ethylacetat (1:1 V/V).

NMR(CDCl₃) δ ppm:

0,90 (3H, t, J = 8 Hz)

1,1 - 1,8 (4H, m), 1,44 (9H, s)

1,8 - 2,7 (5H, m)

3,1 - 3,5 (1H, m), 3,58 (2H, AB-q, J = 14 Hz)

5,1 - 5,4 (1H, m), 7,30 (5H, s)

Isomer (17-A) kan også opnås i et udbytte på 77% ved en fremgangsmåde, der svarer til den, der er beskrevet ovenfor.

Isomer (18-B): 3-(1-tert-butoxycarbonylaminopropyl)pyrrolidin

490 mg benzylpyridinforbindelse opløses i 30 ml ethanol, hvorefter 1,0 gram 5% Pd-C (50% fugtighed) tilsættes, og blandingen udsættes for katalytisk reduktion i 8 timer ved en temperatur på fra 40 til 50°C under et tryk på 4 atmosfære. Efter at katalysatoren er frafiltreret, afdestilleres opløsningsmidlet. Som et resultat opnås 350 mg (100%) af en farveløs, viskøs olie (isomer 18-B), der indeholder en lille mængde krystal.

10 NMR(CDCl₃) δ ppm:
0,94 (t, J = 7 Hz)
1,44 (s), 1,6 - 2,2 (m), 2,8 - 3,8 (m)
4,5 - 4,8 (m)

15 Isomer (18-A) kan også opnås ved en fremgangsmåde, der svarer til den, der er beskrevet ovenfor.

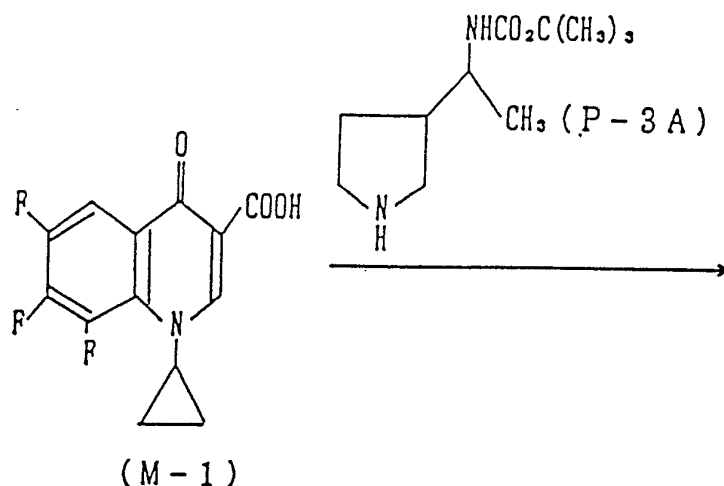
Eksempel 1

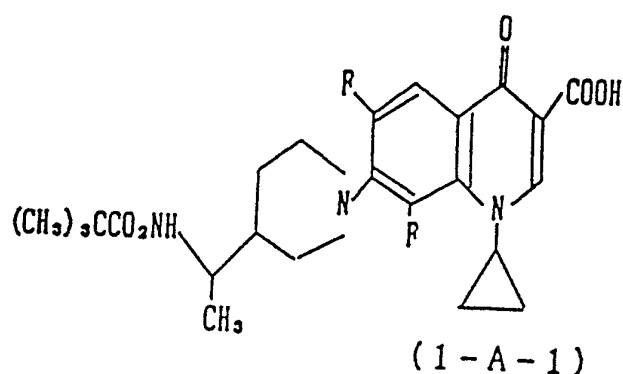
20 7-[3-(1-tert-butoxycarbonylaminoethyl)-1-pyrrolidinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (isomer A: 1-A-1) syntetiseres ifølge følgende fremgangsmåde:

25

30

35





530 mg 1-cyclopropyltrifluorocarboxylsyrederivater med formlen M-1, 390 mg af isomeren (P-3A) af 3-(1-tert-butoxycarbonylamino-ethyl)pyrrolidin og 190 mg triethylamin sættes til 25 ml acetonitril og blandingen koges under tilbagesvaling i 1 time. Opløsningsmidlet afdestilleres, og der sættes vand til resten. Uopløseligt materiale frafiltreres, og produktet vaskes successivt med acetonitril og ether og tørres til opnåelse af 548 mg af den ønskede forbindelse (1-A-1).

Smeltepunkt 195 - 198°C

IR: 1725, 1620

NMR: 1,22 (d, J = 7Hz)

1,1 ~ 1,3 (m)

1,46 (9H, s)

1,5 ~ 2,4 (3H, m)

3,4 ~ 4,2 (6H, m)

4,3 ~ 4,6 (1H, m)

7,80 (1H, dd, J = 14Hz, 2Hz)

8,73 (1H, s)

Grundstofanalyse for C₂₄H₂₉F₂N₃O₅

Beregnet: C 60,37, H 6,12, N 8,80

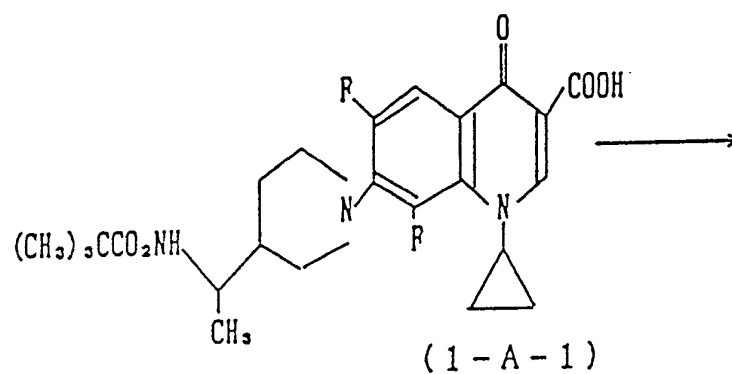
Fundet: C 60,10, H 6,06, N 8,76

7-[3-(1-aminoethyl)-1-pyrrolidinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor
1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (isomer A: 1-A-2) for-
bindelsen ifølge den foreliggende opfindelse

5

10

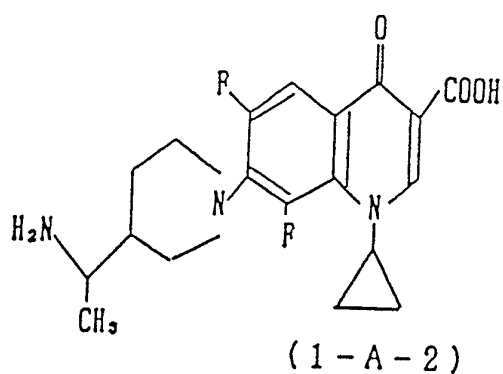
15



20

25

30



35

12 ml trifluoreddikesyre og 4,5 ml anisol sættes til 520 mg carboxylsyre (1-A-1), der er opnået ifølge eksempel 1-1, og derpå omrøres blandingen ved stuetemperatur i 30 min. Opløsningsmidlet afdestilleres, vand tilsættes resten og blandingen vaskes med ether.

5 Det vandige lag justeres til pH 8,5 med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og neutraliseres derpå til pH 7,0-7,2 med koncentreret saltsyre. Det vandige lag ekstraheres omhyggeligt med chloroform og tørres. Chloroformen afdestilleres, og det resulterende faststof rekrystalliseres fra det koncentrerede vandige ammoniak/
10 ethanol til opnåelse af 300 mg af den ønskede carboxylsyre (1-A-2).

Smeltepunkt 193 - 200°C

IR: 1615, 1580 (skulder), 1460

NMR(NaOD): 1,05 (d, J = 6Hz)

15 0,9 - 1,3 (m)

1,4 - 1,7 (1H, m)

1,8 - 2,3 (2H, m)

2,74 (1H, kvintet)

3,2 - 3,9 (5H, m)

20 7,53 (1H, d.d, J = 15Hz, 2Hz)

8,46 (1H, s)

Grundstofanalyse for $C_{19}H_{21}F_2N_3O_3 \cdot 5/4H_2O$

25 Beregnet: C 57,06, H 5,92, N 10,51

Fundet: C 57,35, H 5,81, N 10,42

30

35

Eksempel 2

7-[3-(1-tert-butoxycarbonylaminoethyl)-1-pyrrolidinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinon-3-carboxylsyre (isomer B: 1-B-1) syntetiseres som følger:

5

10

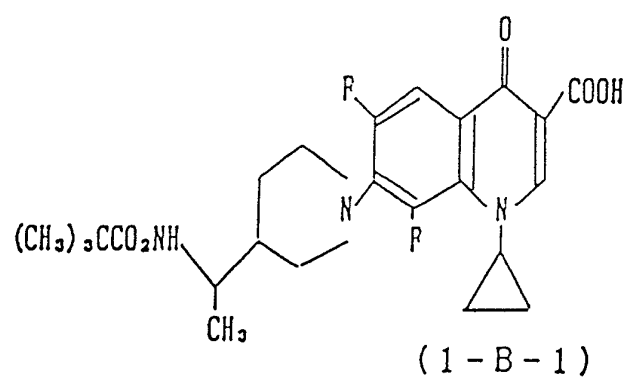
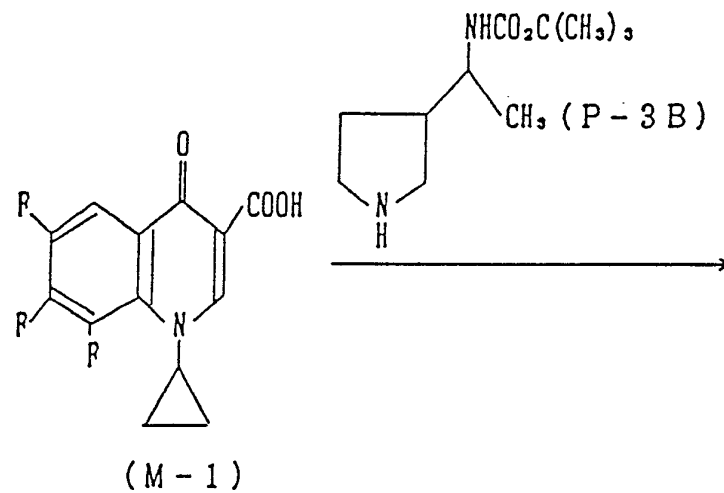
15

20

25

30

35



500 mg 1-cyclopropyltrifluorocarboxylsyrederivat med formelen M-1, 350 mg af en isomer (P-3B) af 3-(1-tert-butoxycarbonylamino-ethyl)pyrrolidin og 180 mg triethylamin sættes til 20 ml acetonitril, og blandingen koges under tilbagesvaling i 1 time. Opløsningsmidlet afdestilleres, og der tilsættes vand til resten. Uopløseligt materiale frafiltreres. Efter vask med acetonitril og derpå med ether fulgt af tørring, opnås 428 mg af den ønskede forbindelse (1-B-1).

10	Smeltepunkt 201 - 204 ⁰ C
	IR: 1720, 1620
	NMR w ppm: 1,25 (d, J = 7Hz)
	1,1 - 1,4 (m)
	1,45 (9H, s)
15	1,5 - 2,4 (3H, m)
	3,5 - 4,2 (6H, m)
	4,3 - 4,6 (1H, br. d)
	7,80 (1H, dd, J = 14Hz, 2Hz)
	8,72 (1H, s)
20	Grundstofanalyse for C ₂₄ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₅ ·1/4H ₂ O
	Beregnet: C 59,80, H 6,17, N 8,72
	Fundet: C 59,82, H 5,81, N 8,41

25

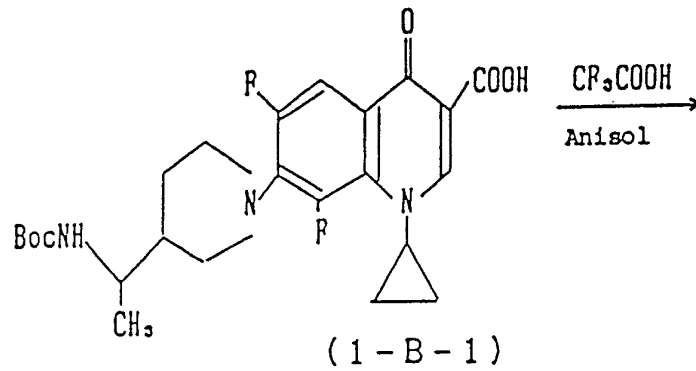
30

35

7-[3-(1-aminoethyl)-1-pyrrolidinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-
1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (isomer B: 1-B-2)

5

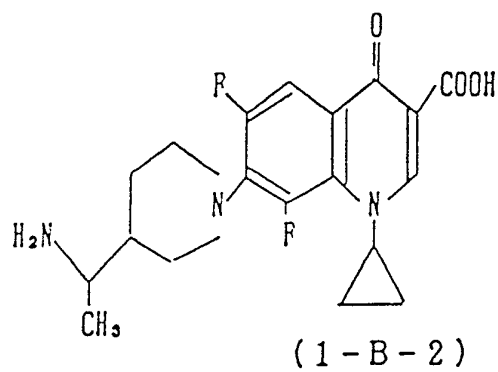
10



15

20

25



30

35

10 ml trifluoreddikesyre og 1 ml anisol sættes til 410 mg af
carboxylsyren (1-B-1), der er opnået ifølge eksempel 2-1, og bland-
ingen omrøres ved stuetemperatur i 30 min. Opløsningsmidlet afde-
stilleres, og der tilsættes vand til resten. Efter vask med ether,
5 justeres det vandige lag til pH 8,5 med mættet natriumhydrogen-
carbonatopløsning, neutraliseres derpå til pH 7,0-7,2 med kon-
centreret saltsyre og ekstraheres med chloroform. Efter tørring over
vandfrit natriumsulfat, afdestilleres chloroform, og det resterende
10 faststof rekrystalliseres fra koncentreret ammoniakvand/ethanol til
opnåelse af 251 mg af den ønskede forbindelse (1-B-2).

Smeltepunkt 213 - 215°C

IR: 1615, 1580, 1460

NMR(NaOD): 1,11 (d, J = 6Hz)

15 1,3 - 1,7 (1H, m)

1,9 - 2,2 (2H, m)

2,79 (1H, kvintet, J = 6Hz)

3,3 - 4,0 (5H, m)

20 7,57 (1H, dd, J = 15Hz, 2Hz)

8,47 (1H, s)

Grundstofanalyse for $C_{19}H_{21}F_2N_3O_3 \cdot 1/4H_2O$

Beregnet: C 59,76, H 5,67, N 11,00

25 Fundet: C 59,79, H 5,90, N 11,02

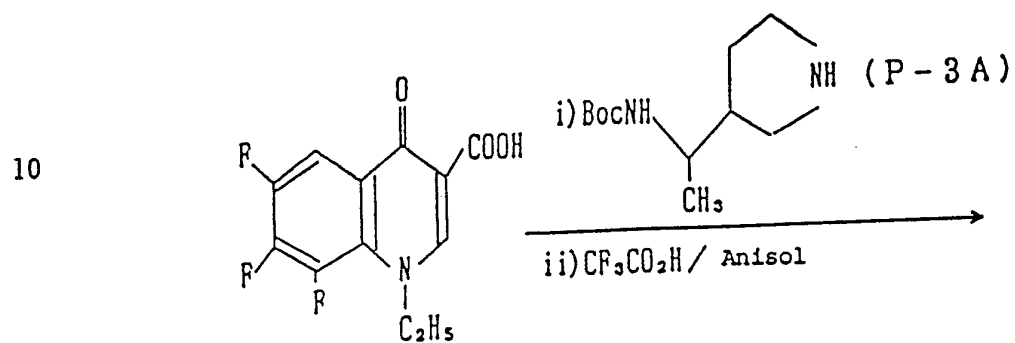
30

35

Eksempel 3

7-[3-(1-aminoethyl)-1-pyrrolidiny]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (isomer A: 2-A)

5



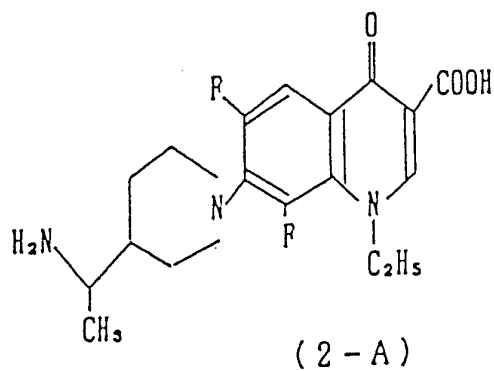
15

(M - 2)

20

25

30



35

Isomeren (2-A) syntetiseres på tilsvarende måde, som beskrevet for syntesen af isomeren (2-B) i eksempel 4.

Smeltepunkt 212 - 215⁰C

5

Grundstofanalyse for $C_{18}H_{21}F_2N_3O_3 \cdot 1/4H_2O$

Beregnet: C 58,45, H 5,86, N 11,36

Fundet: C 58,40, H 5,71, N 11,41

10

NMR(NaOD): 1,04 (3H, d, J = 7Hz)

1,36 (3H, t, J = 7Hz)

1,3 ~ 1,6 (1H, m)

1,8 ~ 2,2 (2H, m)

15

20

25

30

35

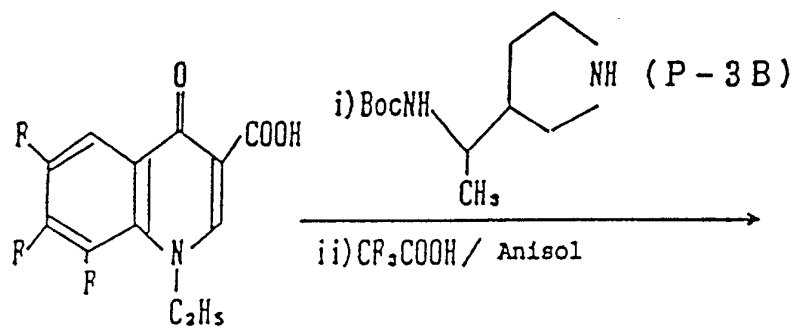
Eksempel 4

7-[3-(1-aminoethyl)-1-pyrrolidinyl]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (isomer B:2-B):

5

10

15

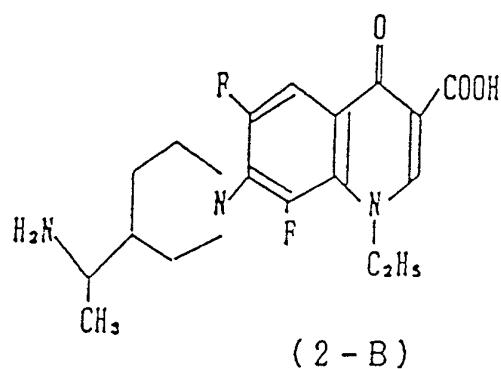


(M - 2)

20

25

30



(2 - B)

35

160 mg af 1-ethyltrifluorcarboxylsyrederivat med formlen M-2, 166 mg 3-(1-tert-butoxycarbonylaminoethyl)pyrrolidin (P-3B) og 150 mg triethylamin sættes til 10 ml acetonitril, og blandingen opvarmes ved en badtemperatur på fra 100 til 110°C under omrøring i 3 timer.

5 Efter afkøling afdestilleres opløsningsmidlet under reduceret tryk. Resten vaskes successivt med vand, ethanol og ether og tørres derpå. 0,5 ml anisol og 5 ml trifluoreddikesyre sættes til faststoffet, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i ca. 30 min. Derefter afdestilleres opløsningsmidlet under reduceret tryk. Der tilsættes vand

10 til resten, og blandingen vaskes 2 gange med chloroform. Det vandige lag gøres alkalisk med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, neutraliseres med koncentreret saltsyre, ekstraheres med chloroform 3 gange og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleres under reduceret tryk, og den opnåede rest rekrystalliseres fra koncentreret ammoniakvand/ethanol til opnåelse af 105 mg

15 af den ønskede forbindelse (2-B) i form af fine krystaller.

Smeltepunkt 212 - 217°C (sønderdeling)

Grundstofanalyse for $C_{18}H_{21}F_2N_3O_3 \cdot 3/4H_2O$

20

Beregnet: C 57,06, H 5,99, N 11,09

Fundet: C 57,38, H 6,06, N 11,05

25

NMR(NaOD): 1,11 (3H, d, J = 7Hz)

1,40 (3H, t, J = 7Hz)

1,4 ~ 1,7 (1H, m)

1,9 ~ 2,2 (2H, m)

2,80 (1H, q, J = 7Hz)

3,4 ~ 3,9 (4H, m)

30

4,35 (2H, m)

7,63 (1H, dd, J = 16Hz, 2Hz)

8,32 (1H, s)

Eksempel 5

7-[3-(1-aminoethyl)-1-pyrrolidiny]-1-cyclopropyl-6-fluor-
 35 1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthylidin-3-carboxylsyre:

200 mg naphthylidincarboxylsyrederivat med formlen M-3 og 150 mg 3-(1-tert-butoxycarbonylaminoethyl)pyrrolidin sættes til 5 ml dimethylsulfoxid, og reaktionen udføres ved 80°C i 30 min. Derpå afdestilleres opløsningsmidlet under reduceret tryk. Resten

underkastes søjlekromatografi på 10 gram silicagel og udvikles med et nedre lag af chloroform/methanol/vand (15:3:1). 100 mg anisol og 3 ml trifluoreddikesyre sættes til den opnåede Boc-forbindelse, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 30 min. Trifluoreddikesyren afdestilleres. Der sættes vand til resten til opnåelse af en opløsning, som fordeles ved 2 gange anvendelse af hexan. Det vandige lag gøres alkalisk med natriumhydrogencarbonat og justeres til pH 7,4 med saltsyre. Efter 3 gange ekstraktion med chloroform fulgt af tørring over vandfrit natriumsulfat, afdestilleres chloroformen. Den opnåede rest rekrystalliseres fra ethanol til opnåelse af 90 mg af den ønskede forbindelse.

Smeltepunkt 226 - 228°C

Grundstofanalyse for $C_{18}H_{21}FN_4O_3 \cdot 5/4H_2O$

15

Beregnet: C 56,33, H 5,76, N 14,83

Fundet: C 56,46, H 6,19, N 14,63

NMR(NaOD): 0,96 og 1,2 (hver 2H, m)

20

1,12 (3H, d, J = 7Hz)

1,6 og 2,1 (hver 1H, m)

3,3 og 3,5 (hver 1H, m)

3,6 (1H, m), 3,9 (2H, m)

2,8 (1H, m)

25

7,76 (1H, d, J = 14Hz)

8,37 (1H, s)

Eksempel 6

1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-[3-(1-methyl-amino-ethyl)-1-pyrrolidiny]-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (isomer A: 3-A):

30

Denne forbindelse syntetiseres på samme måde, som beskrevet for syntese af isomeren]3-B) i eksempel 7.

Smeltepunkt 193 - 197°C

35

Grundstofanalyse for $C_{20}H_{23}F_2N_3O_3 \cdot 1/4H_2O$

Beregnet: C 60,67, H 5,98, N 10,61

Fundet: C 60,83, H 5,78, N 10,61

NMR(NaOD): 1,01 (3H, d, J = 7Hz)

0,9 ~ 1,3 (4H, m)
1,4 ~ 1,7 (1H, m)
2,0 ~ 2,2 (2H, m)
2,30 (3H, s)
2,4 ~ 2,6 (1H, m)
3,2 ~ 3,9 (5H, m)
7,53 (1H, dd, J = 15Hz, 2Hz)
8,46 (1H, s)

5

10

Eksempel 7

1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-[(3-1-methyl-amino-ethyl)-1-pyrrolidiny]-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (isomer B: 3-B):

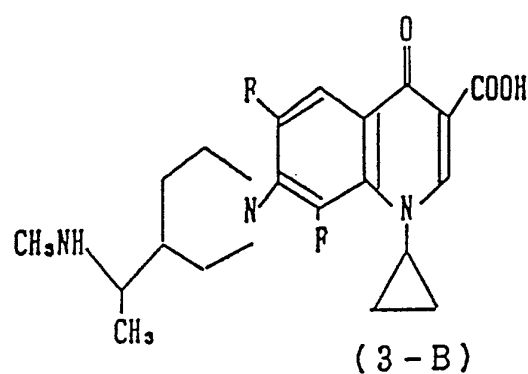
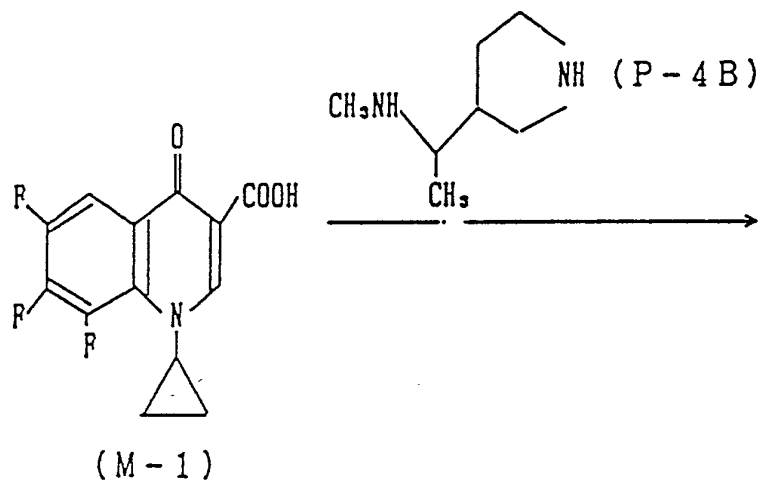
15

20

25

30

35



200 mg af forbindelsen M-1 sættes til 3 ml dimethylsulfoxid. Den udvendige temperatur forhøjes til fra 110 til 120°C, og derpå tilsættes 200 mg 3-(1-methylamino)ethylpyrrolidin (P-4B), og reaktionen udføres i yderligere 2 timer. Opløsningsmidlet afdestilleres under reduceret tryk, og resten vaskes successivt med en lille mængde vand, ethanol og ether og rekrystalliseres fra den koncentrerende vandige ammoniak/ethanol til opnåelse af 90 mg af den ønskede forbindelse (3-B).

10

Smeltepunkt 220 - 230°C (sønderdeling)

Grundstofanalyse for $C_{20}H_{23}F_2N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$

Beregnet: C 59,99, H 6,04, N 10,49

Fundet: C 59,74, H 5,79, N 10,45

15

NMR(NaOD): 1,08 (3H, d, J = 7Hz)

0,9 ~ 1,3 (4H, m)

1,4 ~ 1,7 (1H, m)

1,9 ~ 2,3 (2H, m)

20

2,30 (3H, s)

2,4 ~ 2,7 (1H, m)

3,3 ~ 4,0 (5H, m)

7,55 (1H, dd, J = 14Hz, 2Hz)

8,46 (1H, s)

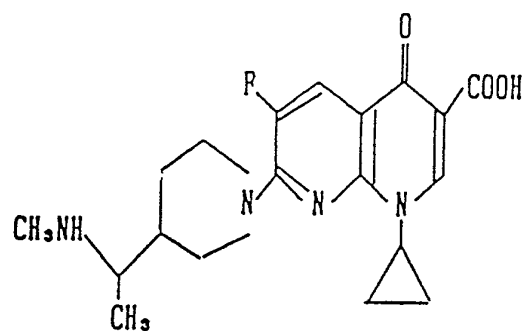
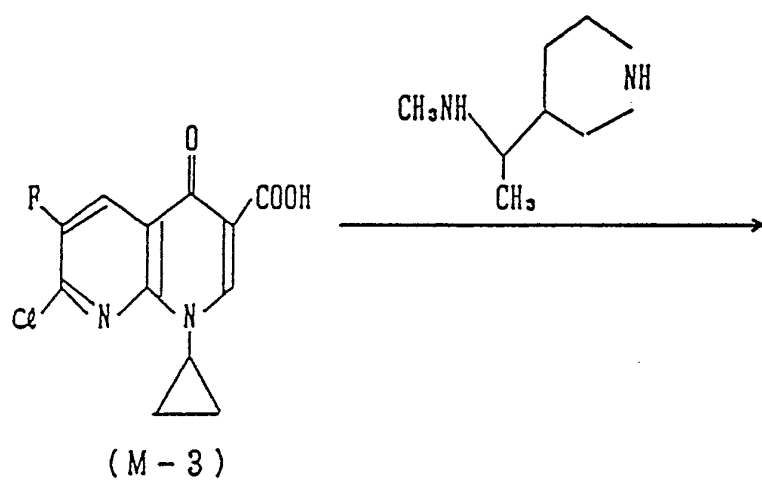
25

30

35

Eksempel 8

1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[3-(1-methylaminoethyl)-
1-pyrrolidiny]-4-oxo-1,8-naphthylidin-3-carboxylsyre:



150 mg af udgangsforbindelsen M-3 og 200 mg 3-(1-methylaminoethyl)pyrrolidin sættes til 5 ml dimethylsulfoxid, og blandingen opretholdes ved 80°C i 30 min. Opløsningsmidlet afdestilleres under reduceret tryk, og resten underkastes søjlekromatografi på 10 gram silicagel. Efter eluering med det nedre lag af chloroform/methanol/vand (7:3:1) fulgt af rekrystallisation fra ethanol/ether opnås 85 mg af den ønskede forbindelse.

Smeltepunkt 199 - 202°C (sønderdeling)

Grundstofanalyse for $C_{19}H_{23}FN_4O_3 \cdot 7/4H_2O$

Beregnet: C 56,01, H 5,88, N 13,91

Fundet: C 56,22, H 6,58, N 13,91

15 NMR(DMSO- d_6): 0,9 ~ 1,0 og 1,1 ~ 1,2 (hver 2H, m)
1,04 og 1,08 (3H, d)
1,6 og 2,2 (2H, m)
2,31 (3H, s)
3,0 ~ 4,0 (5H, m)
20 7,75 (1H, d, J = 14Hz)
8,35 (1H, s)

Eksempel 9

7-[3-(1-aminopropyl)-1-pyrrolidinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre:

En overskydende mængde af rå 3-(1-tert-butoxycarbonylamino-propyl)pyrrolidin (P-5) og 100 mg trifluorcarboxylsyre (M-1) sættes til 5 ml dimethylsulfoxid, og blandingen omrøres under opvarmning ved en badtemperatur på fra 110 til 120°C i 30 min. Opløsningsmidlet afdestilleres under reduceret tryk, hvorefter ether tilsættes resten, og blandingen omrøres og dekanteres til opnåelse af et præcipitat. Der sættes 2 ml trifluoreddikesyre og 1 ml anisol til præcipitatet, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 30 min. Opløsningsmidlet afdestilleres under reduceret tryk. Den således opnåede rest underkastes søjlekromatografi på 5 gram silicalgel. Efter eluering ved et nedre lag af chloroform/methanol/vand (7:3:1), rekrystalliseres eluatet fra ethanol/koncentreret vandig ammoniak til opnåelse af 37 mg af den ønskede forbindelse i form af lysegule krystaller.

Smeltepunkt 177 - 179⁰C

Grundstofanalyse for $C_{20}H_{23}N_3F_2O_3 \cdot 1/4H_2O$

5 Beregnet: C 60,67, H 5,98, N 10,61
Fundet: C 60,33, H 5,70, N 10,68

10 NMR(DMSO-d₆):

0,92	(3H, t, J = 7Hz)	
1,25	(4H, m), 1,1 ~ 1,3	(1H, m)
1,3 ~ 1,75	(2H, d.m)	
2,1	(2H, m), 3,5 ~ 3,95	(4H, m)
4,1	(1H, m)	
8,76	(1H, d.d, J = 2Hz, 14Hz)	
8,66	(1H, s)	

47

2,15 og 2,45 (hver 1H, m)

3,17 (1H, m), 3,57 / 4,0 (4H, m)

4,58 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$)7,82 (1H, d•d, $J = 2\text{Hz}, 14\text{Hz}$)

8,91 (1H, s)

5

Eksempel 11

7-[3-(amino-1-methyl)ethyl-1-pyrrolidiny]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre:

10

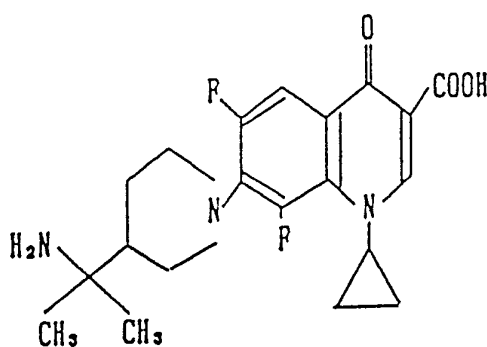
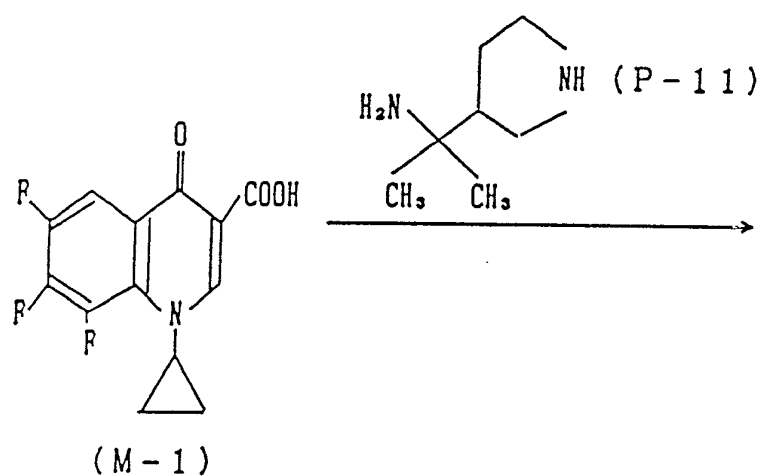
15

20

25

30

35



4,5 ml af en vandig opløsning indeholdende 100 mg (0,35 mmol) af forbindelsen M-1 og mindst 2 moldele i forhold til forbindelsen M-1 af aminen (P-11) sættes til 10 ml dimethylsulfoxid, og blandingen omrøres under opvarmning ved en badtemperatur på 150°C i 40 min. Efter afkøling opsamles de præcipiterede krystaller ved filtrering, vaskes successivt med vand, ethanol og ether. Krystallerne behandles med aktivt kul og rekrystalliseres fra ethanol til opnåelse af 50 mg af den ønskede forbindelse i form af et krystallinsk pulver.

Smeltepunkt 227 - 230°C

Grundstofanalyse for $C_{20}H_{23}F_2N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$

Beregnet: C 59,99, H 6,04, N 10,50

Fundet: C 60,02, H 5,98, N 10,47

NMR(NaOD): 0,84 ~ 1,32 (8H, m)

1,5 ~ 2,08 (2H, m)

2,20 (1H, m)

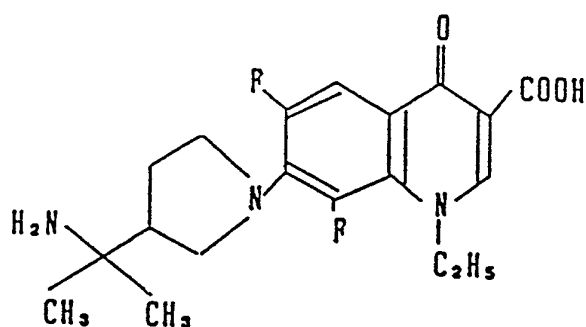
3,34 ~ 4,04 (5H, m)

7,57 (1H, d, J = 14Hz)

8,47 (1H, s)

Eksempel 12

7-[3-(1-amino-1-methyl)ethyl-1-pyrrolidiny]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre:



Der opnås 187 mg af det ønskede carboxylsyre ud fra 173 mg af forbindelsen M-2 på samme måde, som beskrevet i eksempel 11.

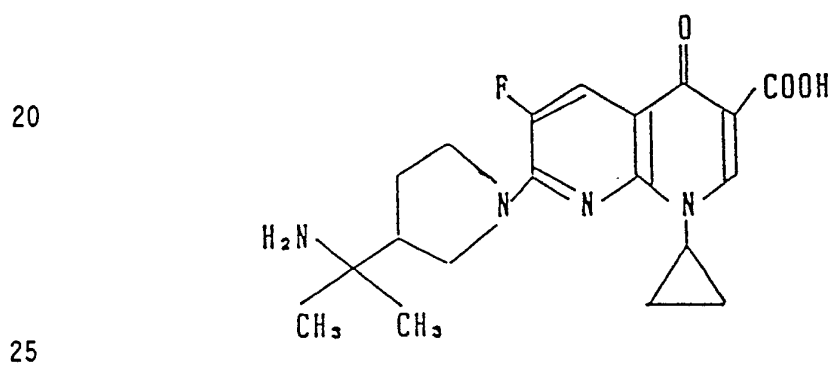
Smeltepunkt 235 - 240°C

Grundstofanalyse for $C_{19}H_{23}F_2N_3O_3 \cdot H_2O$

5	Beregnet:	C 57,42, H 6,34, N 10,57
	Fundet:	C 57,38, H 6,07, N 10,47
10	NMR(NaOD):	1,12 (6H, s)
		1,40 (3H, t, J = 8Hz)
		1,70 og 1,96 (hver 1H, m)
		3,5 og 3,76 (hver 2H, m)
		4,34 (2H, m)
		7,64 (1H, d, J = 14Hz)
		8,32 (1H, s)

Eksempel 13

15 7-[3-(1-amino-1-methyl)ethyl-1-pyrrolidiny]-1-cyclopropyl-6-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthylidin-3-carboxylsyre:



Der opnås 42 mg af den ønskede carboxylsyre ud fra 70 mg af forbindelsen M-3 på samme måde, som beskrevet i eksempel 11.

30	Smeltepunkt	264 - 267°C
	Grundstofanalyse for	$C_{19}H_{23}FN_4O_3$
35	Beregnet:	C 60,95, H 6,19, N 14,97
	Fundet:	C 60,75, H 6,14, N 15,00
	NMR(NaOD):	0,96, 1,20 (hver 2H x 2, m)
		1,15 (6H, s)
		1,5 ~ 2,15 (2H, m)
		2,26 (1H, m)

50

3,3 ~ 4,06 (5H, m)

7,80 (1H, d, J = 14Hz)

8,37 (1H, s)

5

Eksempel 14

1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-[3-(1-methyl-1-methyl-amino) ethyl-1-pyrrolidiny]-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre:

10

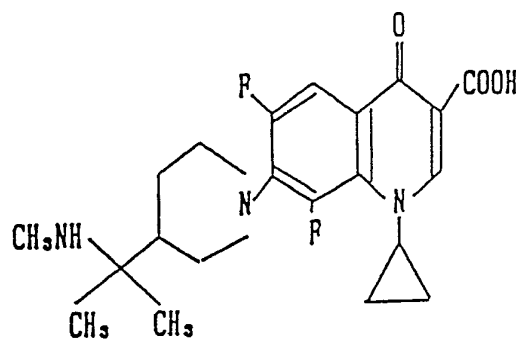
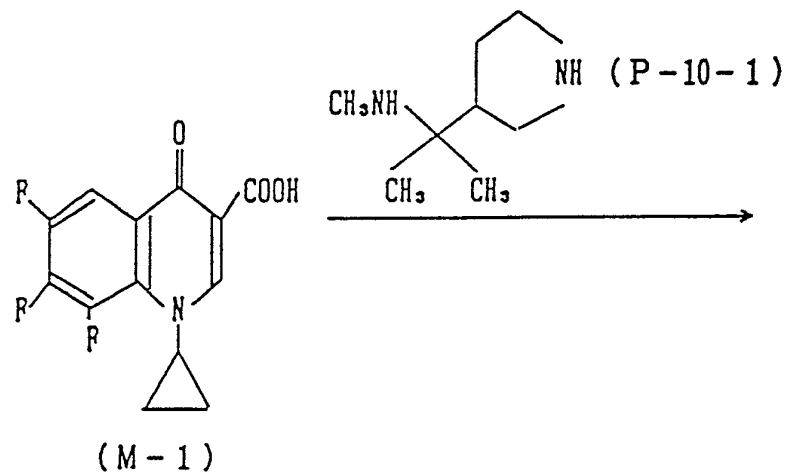
15

20

25

30

35



90 mg af forbindelsen M-1 og 60 mg 3-(1-methyl-1-methylamino)-ethylpyrrolidin (P-10-1) sættes til 5 ml dimethylsulfoxid, og reaktionen udføres ved en badtemperatur på 70°C i 30 min. Derpå afdestilleres opløsningsmidlet under reduceret tryk, og resten
5 underkastes søjlekromatografi på 10 gram silicagel. Efter udvikling med det nedre lag af chloroform/methanol/vand (7:3:1), rekrystalliseres produktet fra ethanol til opnåelse af 55 mg af den ønskede forbindelse.

10

Smeltepunkt 216 - 218°C (sønderdeling)

Grundstofanalyse for $C_{21}H_{25}F_2N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$

Beregnet: C 60,86, H 6,32, N 10,14

Fundet: C 60,65, H 5,99, N 10,07

15

NMR(NaOD): 1,0 ~ 1,2 (4H, m)

1,08 (6H, s)

2,24 (3H, s)

3,60 (1H, m)

20

7,63 (1H, d,d, J = 14Hz og 2Hz)

8,48 (1H, s)

25

30

35

Eksempel 15

7-[3-(1-aminocyclopropyl)-1-pyrrolidinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre:

5

10

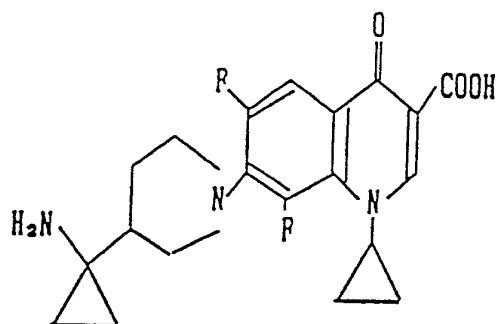
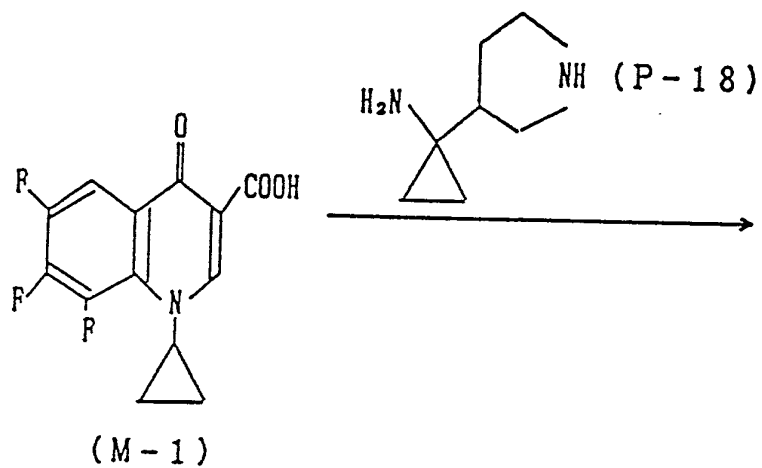
15

20

25

30

35



9 ml af en vandig opløsning indeholdende 130 mg (0,46 mmol) af udgangsforbindelsen M-1 og mindst 2 moldele i forhold til forbindelsen M-1 af 3-(1-aminocyclopropyl)pyrrolidin (P-18) sættes til 20 ml dimethylsulfoxid, og blandingen omrøres under opvarmning ved en badtemperatur på fra 130 til 150°C i 30 min. Efter bekræftelse af, at udgangsmaterialet er forsvundet, afdestilleres opløsningsmidlet under reduceret tryk, og resten underkastes søjlekromatografi på 20 gram silicagel. Efter udvikling af produktet med det nedre lag af chloroform/vand/methanol (8:3:1), rekrystalliseres produktet fra methanol/chloroform/ether til opnåelse af 52 mg af den ønskede forbindelse.

Smeltepunkt 227 - 230°C

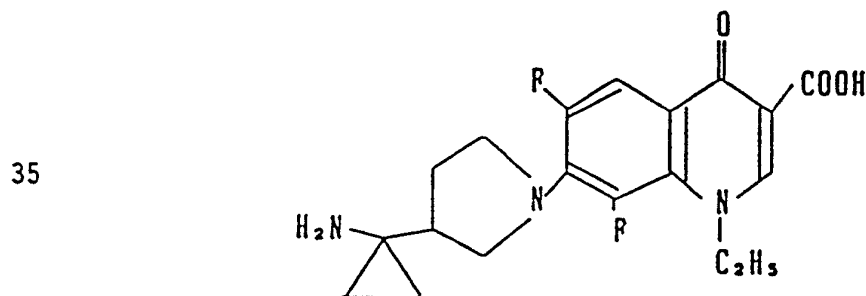
15 NMR(NaOD): 0,92 ~ 1,18 (4H x 2, m)
1,5 og 2,1 (hver 1H, m)
2,52 (1H, m)
3,1 ~ 4,0 (2H x 2, m)
3,4 (1H, m)
20 7,50 (1H, d, J = 14Hz)
8,44 (1H, s)

Grundstofanalyse for $C_{20}H_{21}F_2N_3O_3 \cdot 3/2H_2O$

25 Beregnet: C 57,68, H 5,81, N 10,09
Fundet: C 57,31, H 5,66, N 10,39

Eksempel 16

7-[3-(1-aminocyclopropyl)-1-pyrrolidiny]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre:



Der opnås 30 mg af den ønskede carboxylsyre ud fra 88 mg af

forbindelsen M-2 på samme måde, som beskrevet i eksempel 15.

Smeltepunkt 186 - 197°C

Grundstofanalyse for $C_{19}H_{21}N_3F_2O_3 \cdot H_2O$

5

Beregnet: C 57,71, H 5,86, N 10,63

Fundet: C 57,90, H 5,81, N 10,49

10

NMR(NaOD): 0,92 - 1,18 (4H, m)

1,43 (3H, t, J = 7Hz)

1,60 og 2,15 (2H, m)

2,60 (1H, m)

3,4 - 3,9 (4H, m)

4,4 (2H, m)

15

7,75 (1H, d, J = 14Hz)

8,33 (1H, s)

Eksempel 17

1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-[3-(2S)-pyrrolidiny]-
1-pyrrolidiny]-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre:

508 mg Af Boc-forbindelsen (P-23), 10 ml trifluoreddikesyre (TFA) og 1 ml anisol blandes sammen, og blandingen omrøres under afkøling på is i 1 time. TFA afdestilleres under reduceret tryk, og derpå sættes ether til resten. Efter dekantering sættes 20 ml tetrahydrofuran til det opnåede præcipitat, dvs. 3-(2S)-pyrrolidinylnylpyrrolidin-2-on-trifluoracetat (P-24-1). Der tilsættes 500 mg lithiualuminiumhydrid under afkøling på is og blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer. Der sættes dråbevis 2 ml vand hertil under afkøling på is og uopløseligt materiale frafiltreres. Filtratet koncentrerer til tørhed til opnåelse af en farveløs olie, dvs. 3-(2S)-pyrrolidinylnylpyrrolidin (P-24-2). Der tilsættes 1 ml dimethylsulfoxid og 100 mg 6,7,8-trifluorcarboxylsyre (M-1) til råforbindelsen (P-24-2), og blandingen opretholdes ved 120°C under omrøring i 10 min. Opløsningsmidlet afdestilleres under reduceret tryk. Der tilsættes ethanol til resten, og 50 mg af de netop dannede gule krystaller opsamles ved filtrering, opløses i ethanol og vandig ammoniak, behandles med aktivt kul og rekrystallieres til opnåelse af 18 mg af den ønskede forbindelse i form af farveløse krystaller.

Smeltepunkt 284 - 287°C

Grundstofanalyse for $C_{21}H_{23}N_3O_2F_2 \cdot 1/2H_2O$

5 Beregnet: C 61,16, H 5,87, N 10,19
 Fundet: C 61,37, H 5,63, N 10,17

10 NMR(NaOD): 0,90 ~ 1,40 (4H, m)
 2,6 ~ 3,0 (1H, m)
 7,54 (1H, d, J = 14Hz)
 8,46 (1H, s)
 Andre 1,40 - 2,10 (6H, m)
 3,30 ~ 3,90 (6H, m)

Eksempel 18

15 7-[3-(1-aminoethyl)-1-pyrrolidiny]-1-cyclopropyl-6-fluor-
 1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthylidin-3-carboxylsyre (isomer P-25)

Der opnås 180 mg af isomeren P-25 ifølge samme reaktion, som beskrevet i eksempel 1, med undtagelse af, at der anvendes 400 mg af forbindelsen M-3 og 420 mg af aminforbindelsen (P-3A).

20

Smeltepunkt 225 - 226°C

Grundstofanalyse for $C_{18}H_{21}FN_4O_3 \cdot 3/2H_2O$

25 Beregnet: C 55,81, H 6,24, N 14,46
 Fundet: C 56,05, H 6,26, N 14,15

30 NMR(NaOD) δ (ppm): 0,8 - 1,2 (4H, m)
 1,05 (3H, d, J = 6,3 Hz)
 7,63 (1H, d, J = 13,5Hz)
 8,29 (1H, s)

Eksempel 19

35 Isomeren P-26 opnås ved samme fremgangsmåde, som beskrevet i eksempel 18 med undtagelse af, at der anvendes 400 mg af forbindelsen M-3 og 450 mg af aminforbindelsen (P-3B).

Smeltepunkt 252 - 255°C

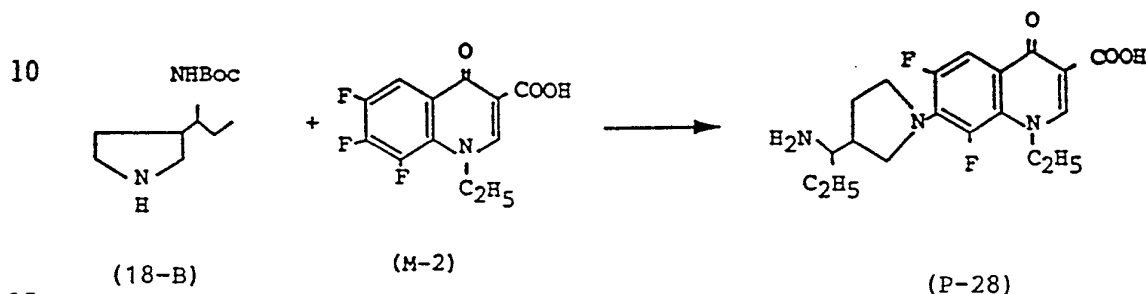
Grundstofanalyse for $C_{18}H_{21}FN_4O_3 \cdot H_2O$

Beregnet: C 57,82, H 6,07, N 14,98

Fundet: C 57,93, H 6,32, N 14,67
 NMR(NaOD) δ (ppm): 0,8 - 1,2 (4H, m), 1,09 (3H, d, J = 6,3Hz)
 7,62 (1H, d, J = 13,5Hz), 8,28 (1H, s)

5 Eksempel 20

Isomer (P-27): 1-ethyl-6,8-difluor-7-[3-(1-aminopropyl)-1-pyrrolidinyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre



200 mg af forbindelsen M-2 suspenderes i en blandet opløsning af 20 ml acetonitril og 160 mg triethylamin, hvorefter 190 mg af pyrrolidinforbindelsen 18-B tilsættes, og blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 3 timer. Efter at opløsningsmidlet er afdestilleret, tilsættes vand til resten, og det uopløselige materiale opsamles ved filtrering, vaskes med vand, acetonitril og ether i nævnte rækkefølge og tørres. Det således opnåede farveløse krystal sættes til en blandet opløsning af 5 ml trifluoreddikesyre og 0,5 ml anisol, og opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 30 min.

Efter koncentration sættes vand til den resulterende rest. Blandingens vaskes med chloroform og justeres til pH 10-11 med 1N natriumhydroxid. Efter justering til pH 7,06 med 10% citronsyre, ekstraheres opløsningen 3 gange med chloroform. Ekstraktet koncentrerer til ca. 3 ml, og der tilsættes ether. Som et resultat opnås 127 mg (45%) af isomeren (P-27) i form af farveløse krystaller.

Smeltepunkt 211 - 215°C

Grundstofanalyse for $C_{19}H_{23}F_2N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$

Beregnet: C 58,75, H 6,23, N 10,82

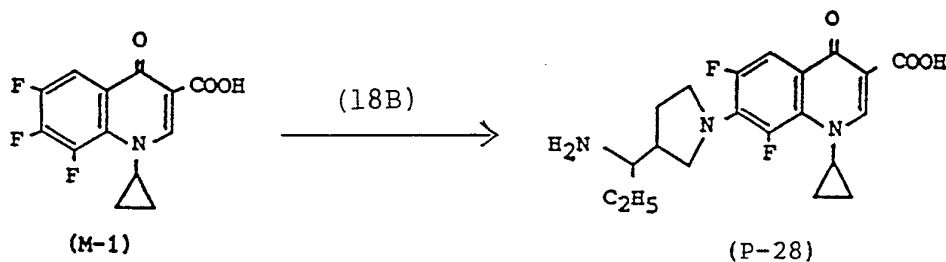
Fundet: C 58,37, H 5,87, N 10,68

NMR(NaOD) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 6Hz)

1,43 (3H, t, $H = 6\text{Hz}$), 1,2 - 1,9 (3H, m)
 1,9 - 2,3 (2H, m)
 2,5 - 2,7 (1H, m), 3,4 - 3,9 (4H, m)
 4,2 - 4,5 (2H, m)
 7,70 (1H, dd, $J = 15\text{Hz}$), 8,32 (1H, s)

Eksempel 21

Isomer (P-28): 1-cyclopropyl-6,8-difluor-7-[3-(1-aminopropyl)-1-pyrrolidiny]-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre



160 mg af isomeren (P-28) opnås ved en fremgangsmåde, der svarer til den, der er beskrevet i eksempel 20, med undtagelse af, at der anvendes 250 mg af forbindelsen M-1 i stedet for forbindelsen M-2 og 150 mg triethylamin samt 250 mg pyrrolidinforbindelse (18-B).

Smeltepunkt $205 - 208^{\circ}\text{C}$

Grundstofanalyse for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

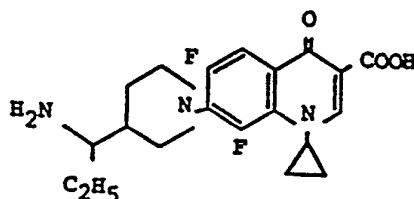
Beregnet: C 60,67, H 5,98, N 10,61

Fundet: C 60,34, H 5,75, N 10,58

NMR(NaOD) δ ppm: 0,94 (3H, t, $J = 6\text{Hz}$), 1,0 - 1,25 (4H, m)
 1,25 - 1,8 (3H, m)
 1,9 - 2,3 (2H, m)
 2,55 - 2,7 (1H, m), 3,3 - 4,1 (5H, m)
 7,64 (1H, dd, $J = 15\text{Hz}$)
 8,48 (1H, s)

Eksempel 22

Isomer P-29 opnås ved en lignende fremgangsmåde, som beskrevet i eksempel 19 med undtagelse af, at der anvendes forbindelsen M-2, triethylamin og pyrrolidinforbindelsen (P-3B).



Smeltepunkt 166 - 168°C

Grundstofanalyse for $C_{20}H_{23}F_2N_3O_3 \cdot 3/2H_2O$

Beregnet: C 57,41, H 6,26, N 10,04

Fundet: C 57,56, H 6,06, N 10,10

NMR(NaOD) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 6Hz)
 1,0 - 1,2 (4H, m)
 1,2 - 1,4 (1H, m), 1,4 - 1,7 (2H, m)
 1,9 - 2,3 (2H, m), 1,9 - 2,65 (1H, m)
 3,3 - 4,0 (5H, m), 7,60 (1H, dd, J = 15Hz, 2Hz), 8,46 (1H, s)

De antimikrobielle virkninger af forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse undersøges i overensstemmelse med en standardfremgangsmåde, der er udformet af Japan Society of Chemotherapy, og de minimale væksthæmningskoncentrationer (MIC, engelsk: minimum growth inhibition concentrations) ($\mu\text{g/ml}$) af forbindelserne bestemmes. Resultaterne er anført i efterfølgende tabel. De sammenligningsforbindelser, som anvendes, er som følger:

- A: Den forbindelse, der er beskrevet i eksempel 44 i JP offentliggørelsesskrift nr. 214773/1985; 1-cyclopropyl-6,8-difluor-(3-ethylaminomethyl-1-pyrrolidiny)-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.
- B: Den forbindelse, der er beskrevet i eksempel 46 i JP offentliggørelsesskrift nr. 214773/1985; 1-cyclopropyl-6,8-difluor-(3-methylaminomethyl-1-pyrrolidiny)-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.
- C: Den forbindelse, der er beskrevet i eksempel 11 i JP offentliggørelsesskrift nr. 67279/1984; 1-ethyl-7-[3-

(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidiny]-6,8-difluor-1,4-dihydro-
4-oxo-3-quinolincarboxylsyre.

5

10

15

20

25

30

35

	A	B	C	Forbindelse (1-A-2) ifølge eksempel 1	Forbindelse (1-B-2) ifølge eksempel 2
<i>E. coli</i> , NIHJ	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
<i>Sh. flexneri</i> , 2a5503	≤ 0,05	0,10	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
<i>Pr. vulgaris</i> , 3167	0,10	≤ 0,05	0,20	0,10	≤ 0,05
<i>Pr. mirabilis</i> , IFO3849	≤ 0,05	≤ 0,05	0,39	0,10	≤ 0,05
<i>Ser. marcescens</i> , 13001	0,10	≤ 0,05	0,20	0,20	≤ 0,05
<i>Ps. aeruginosa</i> , 2063	0,39	0,20	0,78	0,78	0,20
<i>Ps. aeruginosa</i> , 2128	0,20	0,20	0,39	0,20	≤ 0,05
<i>Ps. cepacia</i> , IID1340	0,78	1,56	1,56	0,78	0,39
<i>Ps. maltophilia</i> , IID1275	0,39	0,20	0,78	0,20	0,10
<i>S. aureus</i> , 209P	≤ 0,05	≤ 0,05	0,10	0,10	≤ 0,05
<i>S. epidermidis</i> , 56500	≤ 0,05	≤ 0,05	0,39	0,10	≤ 0,05
<i>Str. pyogenes</i> , G-36	0,10	0,10	0,78	0,10	≤ 0,05
<i>Str. faecalis</i> , ATCC 19433	0,10	0,10	0,39	0,10	≤ 0,05

	Forbindelse ifølge eksempel 3	Forbindelse ifølge eksempel 4	Forbindelse ifølge eksempel 5	Forbindelse ifølge eksempel 6	Forbindelse ifølge eksempel 7
<i>E. coli</i> , NIHJ	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
<i>Sh. flexneri</i> , 2a5503	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
<i>Pr. vulgaris</i> , 3167	0,20	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	0,10	$\leq 0,05$
<i>Pr. mirabilis</i> , IFO3849	0,20	0,20	0,39	0,20	$\leq 0,05$
<i>Ser. marcescens</i> , 13001	0,20	0,10	0,20	0,20	0,10
<i>Ps. aeruginosa</i> , 2063	0,39	0,20	0,78	0,39	0,20
<i>Ps. aeruginosa</i> , 2128	0,20	0,10	0,20	0,20	0,10
<i>Ps. cepacia</i> , IID1340	1,56	0,78	1,56	0,78	0,78
<i>Ps. maltophilia</i> , IID1275	0,78	0,39	0,39	0,20	0,20
<i>S. aureus</i> , 209P	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
<i>S. epidermidis</i> , 56500	0,20	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	0,10	$\leq 0,05$
<i>Str. pyogenes</i> , G-36	0,39	$\leq 0,05$	0,39	0,20	$\leq 0,05$
<i>Str. faecalis</i> , ATCC 19433	0,39	$\leq 0,05$	0,20	0,20	$\leq 0,05$

	Forbindelse ifølge eksempel 8	Forbindelse ifølge eksempel 9	Forbindelse ifølge eksempel 10	Forbindelse ifølge eksempel 11	Forbindelse ifølge eksempel 12
<i>E. coli</i> , NIHJ	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
<i>Sh. flexneri</i> , 2a5503	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
<i>Pr. vulgaris</i> , 3167	0,10	≤ 0,05	0,10	≤ 0,05	0,20
<i>Pr. mirabilis</i> , IFO3849	0,39	0,10	0,20	0,10	0,39
<i>Ser. marcescens</i> , 13001	0,39	≤ 0,05	0,20	0,10	0,39
<i>Ps. aeruginosa</i> , 2063	1,56	0,78	1,56	0,78	1,56
<i>Ps. aeruginosa</i> , 2128	0,39	0,20	0,39	0,20	0,39
<i>Ps. cepacia</i> , IID1340	1,56	0,39	1,56	0,78	1,56
<i>Ps. maltophilia</i> , IID1275	0,78	0,10	0,39	0,10	0,39
<i>S. aureus</i> , 209P	0,10	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
<i>S. epidermidis</i> , 56500	0,20	≤ 0,05	0,10	≤ 0,05	0,10
<i>Str. pyogenes</i> , G-36	0,78	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	0,10
<i>Str. faecalis</i> , ATCC 19433	0,39	0,10	≤ 0,05	≤ 0,05	0,10

	Forbindelse ifølge eksempel 13	Forbindelse ifølge eksempel 14	Forbindelse ifølge eksempel 15	Forbindelse ifølge eksempel 16	Forbindelse ifølge eksempel 17
E. coli, NIHJ	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
Sh. flexneri, 2a5503	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
Pr. vulgaris, 3167	0,10	0,20	0,10	0,20	0,10
Pr. mirabilis, IFO3849	0,39	0,20	0,20	0,39	0,20
Ser. marcescens, 13001	0,20	0,39	0,20	0,39	0,10
Ps. aeruginosa, 2063	0,39	3,13	0,39	1,56	0,39
Ps. aeruginosa, 2128	0,20	0,39	0,20	0,39	0,20
Ps. cepacia, IID1340	0,78	1,56	0,39	0,78	0,78
Ps. maltophilia, IID1275	0,20	0,39	0,20	0,39	0,39
S. aureus, 209P	≤ 0,05	0,20	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
S. epidermidis, 56500	≤ 0,05	0,20	≤ 0,05	0,20	0,10
Str. pyogenes, G-36	0,10	0,10	≤ 0,05	0,20	0,10
Str. faecalis, ATCC 19433	0,20	0,10	0,20	0,39	0,10

	Forbindelse ifølge eksempel 18	Forbindelse ifølge eksempel 19	Forbindelse ifølge eksempel 20	Forbindelse ifølge eksempel 21	Forbindelse ifølge eksempel 22
E. coli, NIHJ	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
Sh. flexneri, 2a5503	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
Pr. vulgaris, 3167	0,10	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
Pr. mirabilis, IFO3849	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10
Ser. marcescens, 13001	0,20	≤ 0,05	0,10	≤ 0,05	0,10
Ps. aeruginosa, 2063	0,39	0,20	0,39	0,20	0,39
Ps. aeruginosa, 2128	0,20	≤ 0,05	0,20	0,10	0,20
Ps. cepacia, IID1340	0,39	0,39	0,39	0,20	0,20
Ps. maltophilia, IID1275	0,20	0,20	0,20	≤ 0,05	0,20
S. aureus, 209P	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
S. epidermidis, 56500	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
Str. pyogenes, G-36	0,39	0,20	≤ 0,05	≤ 0,05	0,20
Str. faecalis, ATCC 19433	0,20	0,10	≤ 0,05	≤ 0,05	0,20

Vandopløselighed og akut toxicitet

Vandopløseligheden og den akutte toxicitet af forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse og af sammenligningsforbindelserne bestemmes. De opnåede resultater er vist nedenfor. Vandopløseligheden måles ifølge følgende metode.

(i) Fremstilling af standardopløsning

Ca. 400 mg af den prøve, der skal måles, afvejes nøjagtigt (vægten defineres som W mg), og der tilsættes 0,1 N NaOH-opløsning for at bringe hele voluminet op til 50 ml. UV-absorbansen måles på en given mængde af opløsningen, og den målte absorbans defineres som A_1 .

(ii) Fremstilling af en prøve, der skal måles

Der sættes destilleret vand til den prøve, der skal måles (fint pulver) i en sådan mængde, at prøven ikke fuldstændig opløses, men suspenderes, og derpå bliver suspensionen omrørt kraftigt ved stuetemperatur (mellem 23 og 26°C) i 30 min. Uopløseligt prøvemateriale fjernes herefter ved filtrering, hvorefter 3 ml af filtratet (mættet vandig opløsning af prøven) udtages. Der tilsættes 3 ml 0,2 N NaOH-opløsning til filtratprøven for at bringe det totale volumen op på 6 ml (dvs. filtratet fortyndet til 50% koncentration). Til 1 ml af den resulterende opløsning sættes yderligere 0,1 N NaOH-opløsning for at bringe det totale volumen op til 25 ml (2% koncentration). I denne forbindelse ændres fortyndingsgraden lejlighedsvis afhængigt af graden af UV-absorbans. UV-absorbansen af den givne mængde opløsning måles, og den resulterende absorbans defineres som A_2 . Når fortyndingsfaktoren er N, opnås vandopløseligheden (s) fra følgende ligning:

$$S = \frac{W \cdot A_2}{50 \cdot A_1} \times N \text{ (}\mu\text{g/ml} \cdot \text{H}_2\text{O)}$$

Forbindelse ifølge den foreliggende opfindelse				Sammenligningsforbindelse		
	Forbindelse i- følge eksempel 7	Forbindelse i- følge eksempel 11	Forbindelse i- følge eksempel 13	Forbindelse A	Forbindelse B	Forbindelse C
Vandopløselighed (µg/ml)	710	200	2.000	40	80	400
Akut toxicitet over for mus*	1/5	0/5	1/5	3/5	2/5	0/5

66

* 200 mg/kg, dvs. (antal døde/totalt antal)

Det fremgår af ovennævnte resultater, at de antimikrobielle midler ifølge den foreliggende opfindelse besidder høj vandopløselighed såvel som lav toxicitet.

Idet ikke kun N-cyclopropylderivatet (eksempel 2, isomer B), men også N₁-ethylderivatet (eksempel 4), der er 3-(2-aminoethyl) pyrrolidinderivater, udviser meget kraftig antimikrobiel virkning over for gram-negative og gram-positive mikroorganisme, kan det forudsiges, at en analog hertil besidder en naturlig kraftig antimikrobiel virkning, og en analog forventes også at være anvendelig som en farmaceutisk forbindelse.

Absorption efter oral indgivelse

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse og sammenligningsforbindelserne indgives oralt til rotter (en gruppe: 5 rotter) i doser på 20 mg/kg for at bestemme forbindelsernes orale absorption. Forbindelsens koncentration i rottens blod bestemmes 15 min, 30 min og 1, 2, 3, 4 og 6 timer efter indgivelsen.

Serumhalveringstiden (T_{1/2}) beregnes som $0,693/K_{el}$, hvor K_{el} betegner elimineringshastighedskonstanten, der bestemmes ved lineær regressionsanalyse på den naturlige logaritme af data for serumkoncentration-tid. Arealet under tidkurven versus serumkoncentrationen fra 0 til 6 timer (AUC_{0-6H}) beregnes ifølge trapezmetoden. De opnåede resultater er som følger:

		C _{max} (µg/ml.time)	T _{1/2} (min)	AUC _{0-6H} (µg.time/ml)
	forbindelse ifølge eksempel 7	2,21	120,6	6,31
	Forbindelse ifølge den foreliggende opfindelse	forbindelse ifølge eksempel 11	2,10	135,9
		forbindelse ifølge eksempel 13	2,14	144,6
	Sammenligningsforbindelse B	1,37	93,0	3,61

Det fremgår af ovennævnte resultater, at forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse er fremragende i forhold til sammenligningseksemplet med hensyn til oralabsorption.

5

10

15

20

25

30

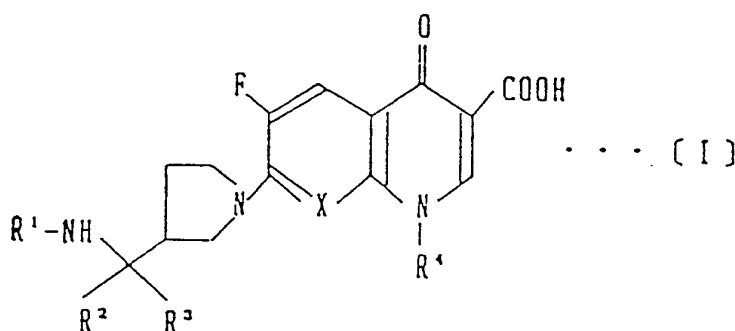
35

P a t e n t k r a v

1. Pyrrolidinyloxoquinolincarboxylsyrederivat, k e n d e-
t e g n e t ved, at det har den generelle formel I:

5

10



15

hvor R^1 , R^2 og R^3 hver betegner hydrogen eller en C_1 - C_6 alkylgruppe,
 R^2 og R^3 betegner enten det samme eller er forskellige, idet dog R^2
og R^3 ikke betegner hydrogen samtidig, eller R^1 danner en methylen-
kæde med formelen: $-(CH_2)_n$, hvor n er på fra 2 til 4, sammen med R^2
20 eller R^3 , eller R^2 og R^3 danner tilsammen en methylenkæde med
formlen: $-(CH_2)_m$, hvor m er på fra 2 til 5, R^4 betegner en ethyl-
eller cyclopropylgruppe, og X betegner C-F, samt salte heraf.

2. Pyrrolidinyloxoquinolincarboxylsyrederivat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen udvælges fra gruppen
25 bestående af 1-cyclopropyl-6,8-dihydro-7-[3-(1-methylaminoethyl)-1-
pyrrolidinyloxoquinolin-3-carboxylsyre, og

7-[3-(1-amino-1-methyl)ethyl-1-pyrrolidinyloxoquinolin-3-carboxylsyre.

3. Pyrrolidinyloxoquinolincarboxylsyrederivat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen udvælges fra gruppen
30 bestående af 7-[3-(1-aminoethyl)-1-pyrrolidinyloxoquinolin-3-carboxylsyre og dias-
tereomerer af 7-[3-(1-aminopropyl)-1-pyrrolidinyloxoquinolin-3-carboxylsyre.

35 4. Pyrrolidinyloxoquinolincarboxylsyrederivat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen udvælges fra gruppen
bestående af

7-[3-(1-aminoethyl)-1-pyrrolidinyloxoquinolin-3-carboxylsyre (isomer B 2-B), diastereomerer

af

7-[3-(1-aminopropyl)-1-pyrrolidiny]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, og

7-[3-(1-amino-1-methyl)ethyl-1-pyrrolidiny]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.

5. Antimikrobielt middel k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en virkningsfuld mængde af et pyrrolidiny-oxoquinolincarboxylsyrederivat ifølge krav 1 eller salte heraf.

6. Antimikrobielt middel ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen udvælges fra gruppen bestående af

1-Cyclopropyl-6,8-dihydro-7-[3-(1-methylaminoethyl)-1-pyrrolidiny](4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, og

7-[3-(1-amino-1-methyl)ethyl-1-pyrrolidiny]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.

7. Antimikrobielt middel ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen udvælges fra gruppen bestående af

7-[3-(1-aminoethyl)-1-pyrrolidiny]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre og diastereomerer af 7-[3-(1-aminopropyl)-1-pyrrolidiny]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.

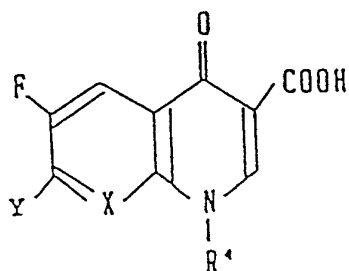
8. Antimikrobielt middel ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen udvælges fra gruppen bestående af

7-[3-(1-aminoethyl)-1-pyrrolidiny]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre (isomer B:2-B), diastereomerer af

7-[3-(1-aminopropyl)-1-pyrrolidiny]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, og

7-[3-(1-amino-1-methyl)ethyl-1-pyrrolidiny]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.

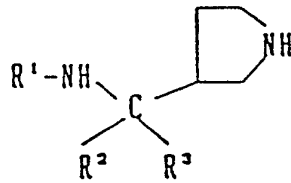
9. Fremgangsmåde til fremstilling af et pyrrolidiny-oxoquinolincarboxylsyrederivat ifølge krav 1 eller salte heraf, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med følgende formel II:



. . . [II]

omsættes med et pyrrolidinderivat med følgende formel III:

5



- - - [III]

10 hvor R¹, R², R³, R⁴ og X har den i krav 1 anførte betydning og Y betegner halogen, hvorefter en fremstillet forbindelse om ønsket omdannes til et salt heraf.

15

20

25

30

35