

8288/94

KÖZZÉTÉTEL

FELDAVA

16078

70175

1-(2-Fluor-ciklopropil)-kinolon- és -naftiridon-karbonsav-származékok

Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1994. 11. 16.

Elsőbbsége: 1993. 11. 16. (P 43 39 134.6), Német Szövetségi Köztársaság

és ezeket hatóanyagként
tartalmazó
gyógyszerkészítmények

KIVONAT

A találmány új 1-(2-fluor-ciklopropil)-kinolon- és -naftiridon-karbonsav-származékokra vonatkozik, amelyek 7-es helyzetben (2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il- vagy (1,2,3,4,5,6-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-csoporttal szubsztituáltak. Az új vegyületek az (I) általános képletnek felelnek meg, amelyben

R¹ jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoport, adott esetben halogénatommal szubsztituált acetylcsopott vagy (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxil-, metoxi-, amino-, metilamino- vagy dimetilaminocsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilcsoport, acetoximetilcsoport vagy pivaloiloximetilcsoport,

n értéke 0 vagy 1,

X¹ jelentése halogénatom vagy nitrocsoport,

X² jelentése hidrogénatom, halogénatom, amino- vagy metilcsoport,

A jelentése N, C-H, C-F, C-Cl, C-Br, C-CF₃, C-OCH₃, C-OCHF₂, C-CH₃ vagy C-C≡CH.

A fenti vegyületek Gram-pozitív baktériumok elleni hatással rendelkeznek.

3288/94,

16073

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft

1-(2-Fluor-ciklopropil)-kinolon- és -naftiridon-karbonsav-származékok

Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók:

dr. PETERSEN Uwe, Leverkusen,

dr. SCHENKE Thomas, Bergisch Gladbach,

dr. BÖHM Stefan, Leverkusen,

dr. GROSSER Rolf, Leverkusen,

dr. BREMM Klaus-Dieter, Recklinghausen,

dr. ENDERMANN Rainer, Wuppertal,

dr. METZGER Karl Georg, Wuppertal,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1994. 11. 16.

Elsőbbsége: 1993. 11. 16. (P 43 39 134.6)

Német Szövetségi Köztársaság

80496-1174 To

A találmány új 1-(2-fluor-ciklopropil)-kinolon- és -naftiridon-karbonsav-származékokra vonatkozik, amelyek 7-es helyzetben (2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il- vagy (1,2,3,4,5,6-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-csoporttal szubsztituáltak. A találmány e vegyületek sóira, előállításukra és az ezeket a vegyületeket tartalmazó baktérium elleni készítményekre is vonatkozik.

Az EP 424 850 (Korea Research Institute), EP 424 851 (Korea Research Institute) és EP520 277 (Bayer) szabadalmi bejelentésekből már ismertek olyan kinolonkarbonsavak, amelyek 7-es helyzetben (2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-csoportot hordoznak. A WO 9221659 sz. nemzetközi bejelentésből (Daichi) ismertel 1-(2-fluor-ciklopropil)-kinolon-karbonsavak.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek - e képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoport, adott esetben halogénatommal szubsztituált acetilcsoport vagy (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxil-, metoxi-, amino-, metilamino- vagy dimetilaminocsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilcsoport, acetoximetilcsoport vagy pivaloiloximetilcsoport,

n értéke 0 vagy 1,

X^1 jelentése halogénatom vagy nitrocsoport,

X^2 jelentése hidrogénatom, halogénatom, amino- vagy metilcsoport,

A jelentése N, C-H, C-F, C-Cl, C-Br, C-CF₃, C-OCH₃, C-OCHF₂, C-CH₃ vagy C-C≡CH - és e vegyületek fiziológiailag elfogadható hidrátjai és savaddíciós sói, valamint alkálifém-, alkáliföldfém-, ezüst- és guanidíniumsói jó elviselhetőség mellett erős antibakteriális, főleg Gram-pozitív baktériumok elleni hatással rendelkeznek.

Előnyben részesítjük az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben

R^1 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, terc-butoxikarbonil-, acetyl-, trifluoracetyl vagy triklóracetylcsoporth,

R^2 jelentése hidrogénatom,

n értéke 0 vagy 1,

X^1 klór- vagy fluoratomot jelent,

X^2 jelentése hidrogénatom, fluoratom, amino- vagy metilcsoporth, és

A jelentése N, C-H, C-F, C-Cl, C-Br, C-CF₃, C-OCH₃, C-OCHF₂, C-CH₃ vagy C-C≡CH -, valamint fiziológiailag elfogadható hidrátjaikat és savaddíciós sóikat, és az ilyen karbonsavak alkálifém-, alkáliföldfém-, ezüst- és guanidíniumsóit.

Különösen előnyösek az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoporth,

R_2 jelentése hidrogénatom,

n értéke 1,

X_1 jelentése fluoratom,

X_2 jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy aminocsoport és

A jelentése N, C-H, C-F, C-Cl, C-Br vagy C-OCH₃,

valamint fiziológiailag elfogadható hidrátjai és savaddíciós sóik, és az ilyen karbonsavak alkálifém-, alkáliföldfém-, ezüst- és guanidíniumsói.

Azt találtuk továbbá, hogy az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a (II) általános képletben R^2 , X^1 , X^2 és A jelentése a fenti, mi Y halogénatomot, előnyösen fluor- vagy klóratomot jelent - egy (III) általános képletű vegyülettel - e képletben R^1 és n jelentése a fenti - adott esetben savmegkötő-szer jelenlétében reagáltatunk és adott esetben meglévő védőcsoportokat lehasítunk.

Amennyiben kiindulási anyagként például 6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-kinolonkarbonsavat és 5-terc-butoxikarbonil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridint alkalmazunk, a reakciót az A) reakcióvázlattal írhatjuk le.

(DABCO = 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktán; TFA = trifluorecetsav).

A kiindulási anyagként alkalmazható (II) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módszerek segítségével állíthatók elő. Mind a racém formát, mind a tiszta enantiomer formát alkalmazhatjuk. Példáiként az alábbiakat soroljuk fel:

- 8-bróm-6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 8-klór-6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 6,7,8-trifluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 5,6,7,8-tetrafluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 8-etinil-6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-trifluormetil-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-difluormetoxi-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 5-amino-6,7,8-trifluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 8-bróm-6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 8-klór-6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
- 6,7,8-trifluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;

5,6,7,8-tetrafluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
8-etinil-6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-trifluormetil-4-oxo-3-kinolin-
karbonsav;
6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-difluormetoxi-4-oxo-3-kinolin-kar-
bonsav;
6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-3-kinolin-karbonsav;
5-amino-6,7,8-trifluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-
karbonsav.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületek tiszta enantiomerjeinek az előállítására a 2-fluor-ciklopropil-aminok tiszta enantiomerjeiből indulhatunk ki, de lehetséges az is, hogy a racém (II) általános képletű vegyületeket enantiomer-tiszta bázissal a diasztereomer sók elegyévé alakíthatjuk, amely frakcionált kristályosítással a sók tiszta diasztereomerjeivé szétbontható. A sókat alkalmas savval, például ásványi savval, így sósavval vagy kénsavval kezelve felszabadíthatjuk a (II) általános képletű tiszta enantiomereket.

Előnyösen a racém (II) általános képletű vegyületeket kromatográfiás módszerrel is rezolválhatjuk királis választóanyagokon. Ilyenek például optikailag aktív (met)akrilsav-származékok optikailag aktív polimerjei. Különösen előnyösek az optikailag aktív N-(met)akriloil-aminosav-származékok polimerizátumai, amelyeket a 379 917 sz. európai szabadalmi bejelentés ismertet. Különösen előnyösek itt az alábbi, optikailag aktív N-akriloil-aminosavészterek polimerizátumai: N-akriloil-L-, ill. -D-aminosav-mentilészter, ahol az aminosav például leucin, alanin, fenilalanin, valin vagy egyéb aminosav lehet.

A racemát szétválasztásakor futtatóként a szokásosan alkalmazott szerves oldószerek vagy oldószerkelegyek kerülnek felhasználásra, olyanok, amelyek az adszorbensként használt polimerizátumot duzzasztják és a szétválasztani kívánt racemátot oldják. Példáiként az alábbiakat soroljuk fel: szénhidrogének, így benzol, toluol vagy xilol, éterek, például dietil-éter, dioxán vagy tetrahydrofurán, halogénezett szénhidrogének, így di- vagy triklór-metán, acetone, acetonitril vagy etil-acetát, vagy a felsoroltak elegyei. Különösen alkalmasnak a toluol és tetrahydrofurán, valamint a toluol és dioxán elegyei bizonyultak.

A kiindulási anyagként szükséges (III) általános képletű biciklusos aminok egy része ismert; például az alábbiakat soroljuk fel:

2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin,
 5-etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin,
 5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin
 5-(2-hidroxi-etil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin,
 5-terc-butoxikarbonil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin,
 5-trifluoracetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin,
 hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol
 2-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol
 2-etil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol.

A (II) és a (III) általános képletű vegyületek reagáltatását (a (III) általános képletű vegyületet sója, például hidrokloridja alakjában is vihetjük reakcióba) előnyösen hígítószer jelenlétében végezzük. Alkalmas hígítószer: dimetil-szulfoxid, N,N-dimetil-formamid, N-metil-piolidon, hexametil-foszforsav-trisamid, szulfolán, acetonitril, víz, alkoholok, például metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, glikolmonometiléter vagy piridin, vagy a felsoroltak elegyei.

Savmegkötőszerként a szokásosan használt szervetlen és szerves savmegkötőszereket alkalmazhatjuk. Ide tartoznak előnyösen az alkálifém-hidroxidok, alkálifém-karbonátok, szerves aminok és amidinok. Különösen alkalmasnak az alábbiak bizonyultak: trietil-amin, 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktán (DABCO), 1,8-diazabiciklo[5.4.1]undec-7-én (DBU) vagy a (III) általános képletű amin feleslege.

A reakcióhőmérsékletet széles tartományon belül változtathatjuk. Általában mintegy 20 °C és 200 °C közötti, előnyösen 80 °C és 160 °C közötti hőmérsékleten végezzük a reagáltatást.

A reagáltatást lehet légköri nyomáson, de emelt nyomáson is elvégezni. Általában mintegy $1\text{--}10 \times 10^3$ Pa nyomáson valósítjuk meg az eljárást.

A találmány szerinti eljárás során 1 mol (II) általános képletű vegyületre 1-15 mol, előnyösen 1-5 mol (III) általános képletű vegyületet számítunk.

Szabad aminocsoportokat a reakció alatt alkalmas aminvédőcsoporttal, például terc-butoxikarbonil-csoporttal védhetünk. A reagáltatás befejeztével a védőcsoportot eltávolíthatjuk.

A találmány szerint észterek előállítására a megfelelő karbonsavat előnyösen az észterezéshez használt alkohol feleslegében, erős sav, így kénsav, vízmentes hidrogénklorid, metánszulfonsav, p-toluolszulfonsav vagy savas ioncserélő gyanta jelenlétében mintegy 20 °C és 180 °C közötti, előnyösen mintegy 60 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten. A keletkező víz kloroformmal, tetrahidrofuránnal vagy toluollal vfégzett azeotrop desztillálással távolíthatjuk el.

Az észterek előállítása úgy is lehetséges, hogy a megfelelő karbonsavat dimetil-formamid-dialkilacetállal melegítjük, oldószerben, például dimetil-formamidban.

A kiindulási anyagként szükséges (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metil)-észtereket úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő, adott esetben az N-atomon védőcsoportot, például terc-

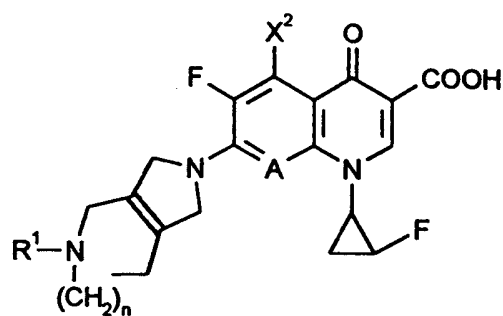
butoxikarbonilcsoportot hordozó karbonsav alkálifémsóját 4-brómmetil- vagy 4-klórmetil-5-metil-1,3-dioxol-2-onnal reagáltatjuk, oldószerben, így dimetil-formamidban, dimetilacetamidban, N-metil-pirrolidonban, dimetil-szulfoxidban vagy tetrametil-karbamidban, mintegy 0 °C és 100 °C közötti, előnyösen 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten.

A találmány szerinti vegyületek savaddíciós sóit a szokásos módon készítünk, például oly módon, hogy a vegyületet feleslegben vett vizes savban oldjuk és a sót vízzel elegyedő oldószerrel, például metanollal, etanollal, acetonnal vagy acetonitrillel kicsapjuk, vagypedig oly módon, hogy ekvivalens mennyiségű betaint és savat vízben vagy alkoholban, így glikolmonometiléterben melegítjük, majd utána az oldatot szárazra pároljuk vagy a kivált sót elkülönítjük. A fiziológiailag elfogadható sók közül említjük a sósav, kénsav, ecetsav, glikolsav, tejsav, borostyánkősav, citromsav, borkősav, 2-hidroxi-glutársav, metánszulfonsav, 4-toluolszulfonsav, galakturonsav, glukuronsav, 5-oxotetrahidrofuran-2-karbonsav, embonsav, glutaminsav vagy aszparaginsav sóit.

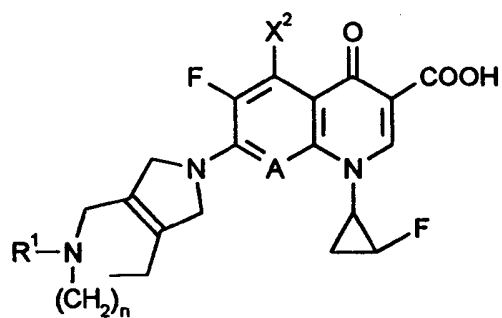
A találmány szerinti karbonsavak alkálifém- és alkáliföldfémsói például úgy állíthatjuk elő, hogy a betaint feleslegben vett alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid-oldatban oldjuk, az oldatot szűrjük, majd szárazra pároljuk. Fiziológiai szempontból alkalmas fémek a nátrium, kálium, kalcium. Ha az alkálifém- vagy alkáliföldfém-sót alkalmas ezöstsóval, például ezüst-nitráttal reagáltatjuk, a megfelelő ezüstsóhoz jutunk.

A példákban szereplő hatóanyagok mellett még az alábbi táblázatban összefoglalt hatóanyagokat is előállíthatjuk, amelyek mind racémát, mind tiszta enantiomerek vagy adott esetben diasztereomerek elegye vagy tiszta diasztereomerek lehetnek.

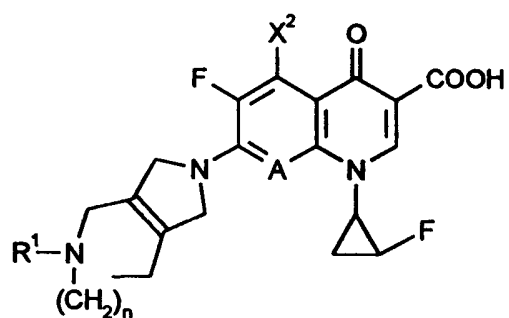
Az alábbi táblázat X¹ helyén fluoratomot tartalmazó vegyületeket szemléltet.



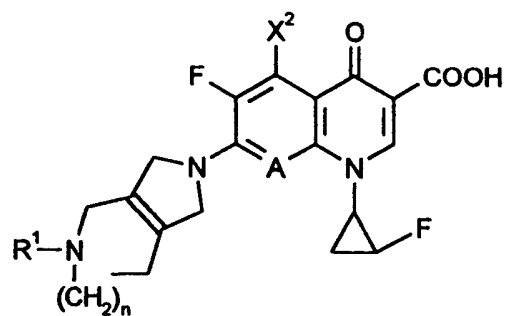
R ¹	n	X ²	A
CH ₃	1	NH ₂	N
CH ₃	1	H	C-OCHF ₂
CH ₃	1	H	C-Br
CH ₃	1	H	C-CF ₃
CH ₃	1	H	C-OCH ₃
CH ₃	1	H	C-CH ₃
CH ₃	1	H	C-C≡CH
CH ₃	1	F	C-F
CH ₃	1	NH ₂	C-F
CH ₃	1	CH ₃	C-F
CH ₃	1	CH ₃	H
H	1	H	N
H	1	H	C-H
H	1	H	C-F
H	1	H	C-Cl
H	1	H	C-CBr



R^1	n	X^2	A
H	1	H	C-CF ₃
H	1	H	C-OCH ₃
H	1	H	C-OCHF ₂
H	1	H	C-CH ₃
H	1	H	C-C≡CH
H	1	F	C-F
H	1	NH ₂	C-F
H	1	CH ₃	C-F
H	1	CH ₃	C-H
H	0	H	N
H	0	H	C-H
H	0	H	C-F
H	0	H	C-Cl
H	0	H	C-Br
H	0	H	C-OCH ₃
H	0	H	C-OCHF ₂



R ¹	n	X ²	A
H	0	H	C-CH ₃
H	0	H	C-C≡CH
CH ₃	0	H	N
CH ₃	0	H	C-H
CH ₃	0	H	C-F
CH ₃	0	H	C-Cl
CH ₃	0	H	C-Br
CH ₃	0	H	C-OCH ₃
CH ₃	0	H	C-OCHF ₂
CH ₃	0	H	C-CH ₃
CH ₃	0	H	C-C≡CH
HO-CH ₂ CH ₂	0	H	C-F
HO-CH ₂ CH ₂	0	H	C-Cl
HO-CH ₂ CH ₂	0	H	C-H
HO-CH ₂ CH ₂	1	H	C-F
HO-CH ₂ CH ₂	1	H	C-Cl



R ¹	R ²	n	X ¹	X ²	A
H	H	0	Cl	H	C-H
H	H	0	Cl	H	C-F
H	H	1	Cl	H	N
H	C ₂ H ₅	0	F	H	C-F
H	C ₂ H ₅	1	F	H	C-F
H	C ₂ H ₅	1	F	H	C-OCH ₃
H	H	0	NO ₂	H	C-F
H	C ₂ H ₅	0	F	NH ₂	C-F
H	HO-CH ₂ CH ₂	0	F	H	C-F
H	H	0	F	F	C-F
CH ₃	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ CH ₂	1	F	H	C-F
CH ₃	H	1	Cl	H	C-H
CH ₃	H	0	Cl	H	C-F
CH ₃	C ₂ H ₅	0	F	F	C-OCH ₃
CH ₃	C ₂ H ₅	0	F	H	C-Cl
CH ₃	CH ₃	0	F	H	C-OCH ₃

A találmány szerinti vegyületek erős antibiotikus hatással rendelkeznek, csekély toxicitás mellett széles antibakteriális spektrumuk van olyan Gram-pozitív és Gram-negatív csírák ellen, amelyek különböző antibiotikumokkal, így például penicillin-származékokkal, cefalosporinokkal, aminoglikozidokkal, szulfonamidokkal, tetracik-linekkel, valamint a kereskedelmi forgalomban kapható kinolonokkal szemben rezisztensek.

Ezen értékes tulajdonságaik miatt a találmány szerinti vegyületek kemoterápiaként a gyógyászat területén, valamint szervetlen és szerves anyagok, például polimerek, kenőanyagok, színezékek, rostok, bőr, papír és fa, élelmiszerek és víz konzerválására alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek mikroorganizmusok széles spektruma ellen hatásosak. Segítségükkel Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumok és baktériumokhoz hasonló mikroorganizmusok leküzdhetők, illetve az általuk okozott betegségek megelőzhetők, enyhíthetők és/vagy gyógyíthatók.

A találmány szerinti vegyületeknek főleg nyugvó csírákra erős a hatása. Nyugvó, azaz a növekedés semmi jelét nem mutató baktériumok ellen a vegyületek különösen hatásosak. Ez nemcsak az alkalmazható mennyiségben, hanem a baktériumok pusztulásának sebességében is fejeződik ki. Megfigyelhető ez Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumok, különösen *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* és *Escherichia coli*.

Különösen hatékonyak a vegyületek tipikus és atipikus mikobaktériumok, *Helicobacter pylori* és a baktériumokhoz hasonló mikroorganizmusok, például mikoplazmák és rickettsziák ellen. Ezért a vegyületek a humán és állatgyógyászatban egyaránt alkalmazhatók az ilyen mikroorganizmusok okozta helyi és szisztémás fertőzésének megelőzésére és kemoterápiájára.

A vegyületek továbbá igen alkalmasak protozoonózis és helmintózis leküzdésére is.

A találmány szerinti vegyületek különböző gyógyászati készítmények formájában alkalmazhatók. A készítmények között az alábbiakat előnyben részesítjük: tabletták, drazsék, kapszulák, pirulák, granulátum, kúp, oldatok, szuszpenziók és emulziók, paszták, kenőcsök, gél, krém, lotion, púder és spray.

A találmány szerinti vegyületek β -laktám-származékokkal, így cefalosporinokkal vagy penicillinekkal kovalens kötással ún. kettős hatású származékká (Dual-Action-Derivatives) kapcsolhatók össze.

A minimális gátló koncentrációt (MHK) Iso-Sentitest agaron (Oxoid) határoztuk meg sorozatos hígítással. Mindegyik vizsgálni kívánt vegyületről lemezsorozatot készítettünk, mindegyik lemez az előző lemez hatóanyag-koncentrációjának a felét tartalmazta. A lemezeket Multipoint inokulátorral (Denlex) oltottuk a választott mikroorganizmusok egyéjszakai tenyésztésével, amelyet előzőleg oly mértéken meghígítottuk, hogy mindegyik oltási pontra mintegy 10^4 db telepképző részecske jusson. A beoltott agarlemezeket 37°C -on inkubáltuk, kb. 20 óra elteltével meghatároztuk a csírák növekedését. Az MHK-érték ($\mu\text{g/ml}$) azt a lekisebb hatóanyag-koncentrációt adja meg, amely mellett szabad szemmel növekedés már nem volt észlelhető.

Az 1. táblázatban néhány találmány szerinti vegyület MHK-értékeit tüntettük fel. Összehasonlításképpen két ismert referenciaanyag MHK-értékeit szintén adtuk meg. Az egyik az 1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-5-(5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-hidroklorid (Ref. 1; 520 277 sz. európai szabadalmi bejelentés 7B) példája), a másik a 8-klór-1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-7-(5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-oxo-3-kinolinkarbonsav (Ref. 2; a 520 277 sz. európai szabadalmi bejelentés 8. példája).

1. táblázat: MHK-értékek

Species és törzs	1. példa	2. példa	3. példa	4. példa	Ref. 1	Ref. 2
<i>Escherichia coli</i> Neumann	$\leq 0,015$	0,03	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	0,03
<i>Klebsiella</i> sp. 8085	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
<i>Morganella morganii</i> 932	0,03	0,06	0,06	0,06	0,03	0,06
<i>Providencia</i> sp. 12012	0,06	0,06	0,06	0,06	0,125	0,125
<i>Micrococcus luteus</i> 9341	0,25	0,25	0,125	0,125	0,5	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> IBC 25701	0,5	0,5	0,5	0,25	1	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> 133	0,06	0,06	0,06	$\leq 0,015$	0,6	0,03
<i>Enterococc. faecalis</i> 27101	0,06	0,06	0,06	0,06	0,1250	0,06

A találmány szerinti vegyületek a technika állása szerinti vegyületekhez képest főleg azzal tűnnek ki, hogy akut elviselhetőségük jobb, ugyanakkor emlős-DNS-sel kevésbé mutatnak kölcsönhatást. Az összeférhetőségi vizsgálatok eredményét a 2. táblázatban adjuk meg. A táblázatban szereplő LD₅₀-értékeket CFI-egereken határoztuk meg intravénás beadás után. Az ID₅₀ érték itt a kísérleti anyag az a koncentrációja, amely mellett a kínai hör-csőg (CHO-KI) petefészkéből vett sejtekben a DNS-szintézis 50 %-osan gátolt. Ezt az értéket csökkenő koncentrációjú hígítási lépésekben, definiált időtartamú inkubálás után határoztuk meg. A CHO-KI-sejtekben végbemenő DNS-szintézist fluorofotometriás módszerrel mértük és a kontrollhoz viszonyítottuk.

2. Táblázat: elviselhetőségi paraméterek

Paraméter	1. példa	2. példa	3. példa	Ref. 1	Ref. 2
LD ₅₀ mg/kg	150	200	50	50	50
ID ₅₀ µg/ml	35	40	40	1	16

A közbenső termékek előállítása

k-1) példa

A. 2,5 g (22 mmol) racém transz-2-fluor-ciklopropilamin-hidroklorid 10 ml ecetsavval készített szuszpenziójához jeges hűtés mellett 1,3 g (11,6 mmol) 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-oktánt adunk, és az elegyhez 10 perc alatt 7 g (kb. 20 mmol) 3-dimetilamino-2-(pentafluor-benzoil)-akrilsav-etilészter 8 ml ecetsavval készített oldatát csepegtetjük. Hűtés nélkül a reakcióelegyet 4 órán át keverjük, 70 °C-on 15×10^2 Pa nyomás mellett betöményítjük, a maradékot 25 ml diklór-metánban oldjuk, az oldatot vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk újból betöményítjük és a maradékot 200 g kovasavgélen diklór-metánnal kromatografáljuk.

A termék olaj, amely lassan kristályosodik.

Hozam: 2,1 g (az elméleti hozam 27,5 %-a) 3-(transz-2-fluor-ciklopropilamino)-2-(pentafluor-benzoil)-akrilsav-etilészter, op.: 103-105 °C.

B. 2 g (5,4 mmol) 3-(transz-2-fluor-ciklopropilamino)-2-(penta-fluor-benzoil)-akrilsav-etilészter 10 ml dimetil-formamiddal készített elegyéhez 250 mg (6 mmol) nátrium-fluoridot adunk, és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 2 órán át forraljuk. Lehűlés után a szuszpenziót 50 ml jeges vízbe vesszük, a fel nem oldódott maradékot kiszűrjük, vízzel mossuk és nagyvákuumban 80 °C-on szárítjuk.

Hozam: 1,4 g (az elméleti hozam 74 %-a) 5,6,7,8-tetrafluor-1-transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav-etilészter. Op.: 135-138 °C (bomlás közben).

C. 1,35 g (3,9 mmol) 5,6,7,8-tetrafluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav-etilésztert 6,3 ml ecetsav, 4,2 ml víz és 0,64 ml tömény kénsav elegyében visszafolyató hűtő alatt 2 órán át forraljuk. Lehűlés után az elegyet 40 ml jeges vízbe öntjük, az oldatlan csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és 110 °C-on nagyvákuumban szárítjuk.

Hozam: 0,9 g (az elméleti hozam 72 %-a) (k-1) képletű 5,6,7,8-tetrafluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav. Op.: 184-186 °C (bomlás).

Analóg módon 5,6,7,8-tetrafluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsavat állítunk elő.

(k-2) példa

A. 7,6 g (20 mmol) 2-(3-bróm-2,4,5-trifluor-benzoil)-3-etoxi-akrilsav-etilészter 30 ml etanollal készített oldatához 2,2 g (20 mmol) transz-2-fluor-ciklopropilamin-hidrokloridot és 1,2 g (10,7 mmol) 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktént adunk és az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. A kivált csapadékot leszívjuk, 40 ml vízzel kezeljük, majd szárítjuk.

Hozam: 5,9 g (az elméleti hozam 72 %-a) 2-(3-bróm-2,4,5-trifluor-benzoil)-3-(transz-2-fluor-ciklopropilamino)-akrilsav-etilészter, op.: 99-100 °C.

B. 5,8 g (14 mmol) 2-(3-bróm-2,4,5-trifluor-benzoil)-3-(transz-2-fluor-ciklopropilamino)-akrilsav-etilészter 25 ml dimetil-formamiddal készített elegyét 1,1 g (26 mmol) nátrium-fluoriddal 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A szuszpenziót 100 ml jeges vízbe visszük, 30 percen át keverjük, majd leszívjuk. A csapadékot vízzel mossuk és 100 °C-on nagyvákuumban szárítjuk.

Hozam: 5,1 g (az elméleti hozam 92,7 %-a) 8-bróm-6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-etilészter. Op.: 172-174 °C (bomlás).

C. 5,1 g (13 mmol) 8-bróm-6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklo-propil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-etilészter 23 ml ecetsavval és 15 ml vízzel készített elegyéhez 2,5 ml tömény kénsavat adunk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 2 órán át forraljuk, miközben az elegy először oldódik és mintegy 30 perc elteltével a sav kiválik. Az elegyet 200 ml jeges vízbe visszük, a csapadékot leszívjuk, vízzel mossuk és 100 °C-on nagyvákuumban szárítjuk.

Hozam: 4,3 g (az elméleti hozam 96 %-a) (k-2) képletű 8-bróm-6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav.

Op.: 224-225 °C (bomlás) (glikolmonometiléterből),

¹H-NMR (DMSO): δ 8,8 s (1 H), 8,3 ppm dd (1 H).

Analóg módon 8-bróm-6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsavat állítunk elő.

(k-3) példa

A. 613 mg (5,5 mmol) racém cisz-2-fluor-ciklopropilamin-hidroklorid 2,5 ml ecetsavval készített szuszpenziójához jeges hűtés mellett 325 mg (2,9 mmol) 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-oktánt adunk, és az elegyhez 1,66 g (5 mmol) 3-etoxi-2-(2,4,5-trifluor-3-metoxi-benzoil)-akrilsav-etilészter 2 ml ecetsavval készített oldatát csepegtetjük. Hűtés nélkül a reakcióelegyet 4 órán át keverjük, 1 órán át melegítjük, a szuszpenziót betöményítjük és a maradékot 15 ml vízzel elegyítjük. A csapadékot vízzel mossuk, majd szárítjuk.

Hozam: 1,3 g (az elméleti hozam 72 %-a) 3-(cisz-2-fluor-ciklopropilamino)-2-(2,4,5-trifluor-3-metoxi-benzoil)-akrilsav-etilészter, op.: 82-83 °C.

B. 1,3 g (3,6 mmol) 3-(cisz-2-fluor-ciklopropilamino)-2-(2,4,5-trifluor-3-metoxi-benzoil)-akrilsav-etilészter 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített elegyéhez 160 mg nátrium-hidridet (97 %-os) adunk és az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Utána 10 ml 1n sósavat adagolunk, az elegyet kissé betöményítjük és kb. 50 ml etil-acetáttal

extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és betöményítjük. A nyúlós maradékot kb. 20 ml dietil-éterrel elkeverjük, a kivált kristályokat leszívátjuk és szárítjuk.

Hozam: 814 mg (az elméleti hozam 66 %-a) 6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-etilészter, op.: 140-142 °C.

C. 610 mg (1,8 mmol) 6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-etilésztert 3,5 ml ecetsav, 2,4 ml víz és 0,4 ml tömény kénsav elegyében 150 °C-on 2 órán át hidrolizálunk. A szuszpenziót jégre öntjük, jól elkeverjük, a csapadékot leszívátjuk, vízzel, majd kb. 5 ml metanollal mossuk és 60 °C-on nagyvákuumban szárítjuk.

Hozam: 519 mg (az elméleti hozam 93 %-a) 6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-kinolinkarbonsav [(k-3) képletű vegyület]

Op.: 180-182 °C (bomlás), glikolmonometiléterből történő átkristályosítás után változatlan ¹H-NMR (DMSO): δ 8,8 s (1 H), 8,0 dd (1 H), 5,25 dm és 4,95 ppm dm (összesen 1H: CH-F).

(k-4) példa

A 6,7,8-trifluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav enantiomerek szétválasztása

1 g 6,7,8-trifluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav 100 g tetrahidrofuran és 150 ml toluol elegyével készített oldatát 350 ml töltésmagasságú, 120 ml átmérőjű, álló fázisként N-(akrilolil-L-fenilalanin-D-mentilészter gyöngypolimerizátummal (lásd 379 917 sz. európai szabadalmi bejelentés) töltött kromatográfiás oszlopra visszük és toluol és tetrahidrofuran 5:1 tf-arányú elegyével 8 ml/perc eluálási sebesség mellett eluáljuk. A keresett vegyület kimutatására átfolyófotométert használunk (detektálási hullámhossz 290 nm). Mintegy 8 óra elteltével kezd az első enantiomer eluálódni. Az eluá-

tumot frakcionáltan fogjuk fel, és csak az enantiomer tisztasági elemzése után egyesítjük a frakciókat. Az oldószer eltávolítása után mindegyik enantiomerből 0,4 g-ot kapunk.

Az enantiomer-szelektivitás (α -érték) a megadott anyagokkal, analitikai feltételek mellett (oszlop 270 mm x 12,5 mm; toluol/tetrahidrofurán 10:1 tf-arány; térfogatsebesség 0,5 ml/perc, detektálási hullámhossz 290 nm) $\alpha = 2,16$.

(K-5) példa

A 4. példa szerint eljárva az enantiomerek szétválasztása polimerrel bevont kovasavgélfázison (379 917 sz. európai szabadalmi bejelentés) is elvégezhető. Oszlop: 250 mm x 4,6 mm; eluens n-heptán és tetrahidrofurán 3:2 tf-arányú elegye, térfogat-sebesség 1 ml/perc; detektálási hullámhossz 280 nm. Az alábbi enantiomer-szelektivitásokat (α -értékeket) mértük.

6,7,8-trifluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav,

(α -érték = 1,98),

6,7,8-trifluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav,

(α -érték = 1,00),

5,6,7,8-tetrafluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav,

(α -érték = 1,13),

8-klór-6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav,

(α -érték = 1,11),

8-klór-6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav,

(α -érték = 1,21),

6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav,

(α -érték = 2,55),

6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav,

(α -érték = 1,08),

7-klór-6-fluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav,

(α -érték = 2,28),

7-klór-6-fluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav,

(α -érték = 1,07),

8-bróm-6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav,

(α -érték = 1,11),

8-bróm-6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav,

(α -érték = 1,71).

A hatóanyagok előállítása

1. példa

3,0g (10 mmol) 6,7,8-trifluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav, 40 ml aceto-nitril, 20 ml dimetil-formamid, 1,25 g (11 mmol) 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktán és 1,65 g (11 mmol) 5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin elegyét visszafolyató hűtő alatt 1 órán át forraljuk. A szuszpenziót 70 fok. A szuszpenziót 70 °C-on 20×10^2 Pa nyomás mellett betöményítjük és a maradékot vízzel elkeverjük. A maradékot leszívjuk, vízzel mossuk és 100 °C-on vákuumban szárítjuk.

Hozam: 3,7 g (az elméleti hozam 88 %-a) 6,8-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-7-(5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-oxo-3-kinolinkarbonsav; (1) képletű vegyület op.: 224-226 °C (bomlás).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,68 ppm körül, 2s (1H) (a jel kettébomlása 2 rotamer jelenlétére utal.)

2. példa

Az 1. példában leírt körülmények között (-)-6,7,8-trifluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsavból (-)-6,8-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-

dihidro-7-(5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-oxo-3-kinolinkarbonsavat kapunk.

$[\alpha]_D^{26} -18^\circ$ (c = 0,5, DMF); op.: 238-240 °C (bomlás).

3. példa

Az 1. példában leírt körülmények között (+)-6,7,8-trifluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsavból (+)-6,8-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-7-(5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-oxo-3-kinolinkarbonsavat kapunk.

$[\alpha]_D^{26} +18^\circ$ (c = 0,5, DMF); op.: 240-242 °C (bomlás).

4. példa

Az 1. példában leírtak szerint 8-klór-6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsavból 8-klór-6-fluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-7-(5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-oxo-3-kinolinkarbonsavat (4) képletű vegyületet kapunk. op.: 204-206 °C (bomlás).

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD) δ 9,3 ppm körül, 2s (1H) (a jel kettébomlása 2 rotamer jelenlétére utal.)

5. példa

Az 1. példában leírtak szerint 6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsavból 6-fluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-7-(5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-oxo-3-kinolinkarbonsavat kapunk.

6. példa

301 g (1 mmol) 6-klór-7-fluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naf-tiridon-3-karbonsav 3 ml aceto-nitrillel készített oldatához szobahőmérsékleten 320 mg (2,1 mmol) 5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridint adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. A csapadékot leszívátjuk, aceto-nitrillel mossuk, 4

ml meleg 1n sósavval felvesszük és üvegszűrőn keresztül szűrjük. A szűrletet betöményítjük, a maradékot etanollal kezeljük. 6-klór-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-7-(5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-oxo-1,8-naftiridon-3-karbonsav-hidrokloridot kapunk.

7. példa

Az 1. példában leírtak szerint 8-klór-6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsavból 8-klór-6-fluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-7-(5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-oxo-3-kinolinkarbonsavat (4) képletű vegyületet kapunk. op.: 219-221 °C (bomlás).

8. példa

Az 1. példában leírtak szerint 5,6,7,8-tetrafluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsavból 5,6,8-trifluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-7-(5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-oxo-3-kinolinkarbonsavat kapunk.

9. példa

Az 1. példában leírtak szerint 8-bróm-6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsavból 8-bróm-6-fluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-7-(5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-oxo-3-kinolinkarbonsavat kapunk. op.: 213-215 °C (bomlás).

10. példa

301 g (1 mmol) 7-klór-6-fluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridon-3-karbonsav 8 ml aceto-nitrillel készített oldatához szobahőmérsékleten 320 mg (2,1 mmol) 5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridint adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. A csapadékot leszívátjuk, aceto-nitrillel mossuk. 296 mg (az elméleti hozam 74 %-a) 6-fluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-7-(5-

metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-oxo-1,8-naftiridon-3-karbonsavat (op.: 254-257 °C, bomlás közben), amelyet 4 ml meleg 1n sósavval felvesszük és üvegszűrőn keresztül szűrjük. A szűrletet betöményítjük, a maradékot etanollal kezeljük. 6-fluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-7-(5-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-oxo-1,8-naftiridon-3-karbonsav-hidrokloridot kapunk.

Hozam: 219 mg (az elméleti hozam 50 %-a)

Op.: 321-325 °C (bomlás).

Szabadalmi igénypontok

(I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoport, adott esetben halogénatommal szubsztituált acetilcsoport vagy (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxil-, metoxi-, amino-, metilamino- vagy dimetilaminocsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilcsoport, acetoximetilcsoport vagy pivaloioximetilcsoport,

n értéke 0 vagy 1,

X^1 jelentése halogénatom vagy nitrocsoport,

X^2 jelentése hidrogénatom, halogénatom, amino- vagy metilcsoport,

A jelentése N, C-H, C-F, C-Cl, C-Br, C-CF₃, C-OCH₃, C-OCHF₂, C-CH₃ vagy C-C≡CH - és e vegyületek fiziológiailag elfogadható hidrátjai és savaddíciós sói, valamint a megfelelő savak alkálifém-, alkáliföldfém-, ezüst- és guanidíniumsói.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, terc-butoxikarbonil-, acetyl-, trifluoracetyl vagy triklóracetyl csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom,

n értéke 0 vagy 1,

X^1 klór- vagy fluoratomot jelent,

X^2 jelentése hidrogénatom, fluoratom, amino- vagy metilcsoport, és

A jelentése N, C-H, C-F, C-Cl, C-Br, C-CF₃, C-OCH₃, C-OCHF₂, C-CH₃ vagy C-C≡CH -, és e vegyületek fiziológiailag elfogadható hidrátjai és savaddíciós sói, valamint a megfelelő savak alkálifém-, alkáliföldfém-, ezüst- és guanidíniumsói.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R2 jelentése hidrogénatom,

n értéke 1,

X1 jelentése fluoratom,

X2 jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy aminocsoport és

A jelentése N, C-H, C-F, C-Cl, C-Br vagy C-OCH₃,

és e vegyületek fiziológiailag elfogadható hidrátjai és savaddíciós sói, valamint a megfelelő savak alkálifém-, alkáliföldfém-, ezüst- és guanidíniumsói.

4. Az 1-3 igénypontok bármelyike szerinti vegyületek tiszta enantiomerjei.

5. Az alábbi vegyületek racém és tiszta enantiomer formái:

5,6,7,8-tetrafluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-
etilészter;

5,6,7,8-tetrafluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav;
,6,7,8-tetrafluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-
etilészter;

5,6,7,8-tetrafluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav;
8-bróm-6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-
etilészter;

8-bróm-6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav;
8-bróm-6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-
etilészter;

8-bróm-6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav;
6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-
etilészter;

6,7-difluor-1-(transz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-kinolinkarbonsav;

6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-
etilészter;

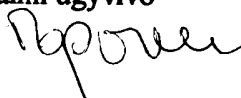
6,7-difluor-1-(cisz-2-fluor-ciklopropil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-kinolinkarbonsav.

6. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek közül legalább egyet tartalmaz.

7. Baktériumölő szer, azzal jellemezve, hogy az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek közül legalább egyet tartalmaz.

A meghatalmazott:
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Topor Gáborné

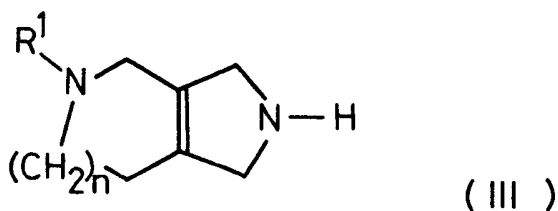
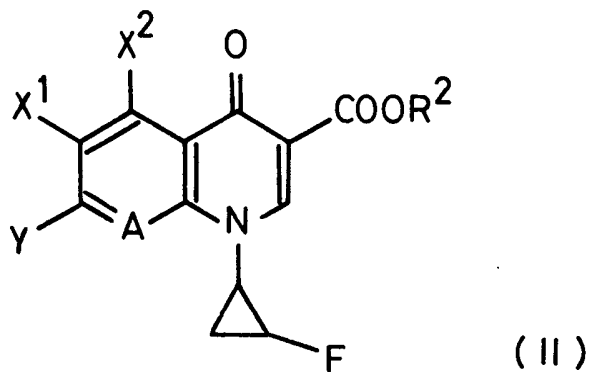
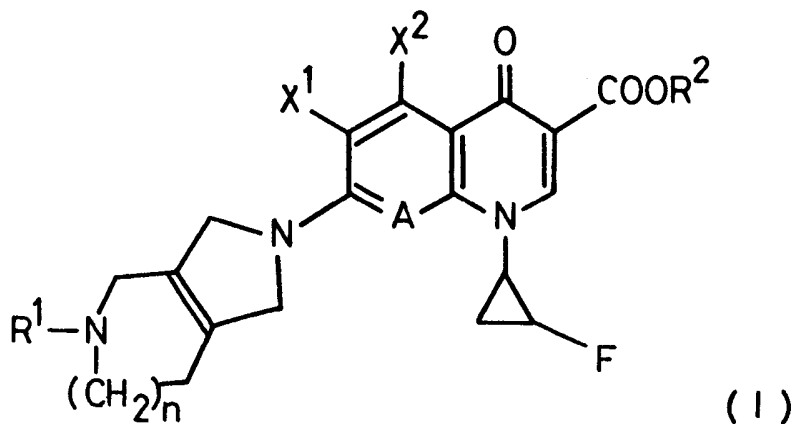
szabadalmi ügyvivő



3288/99

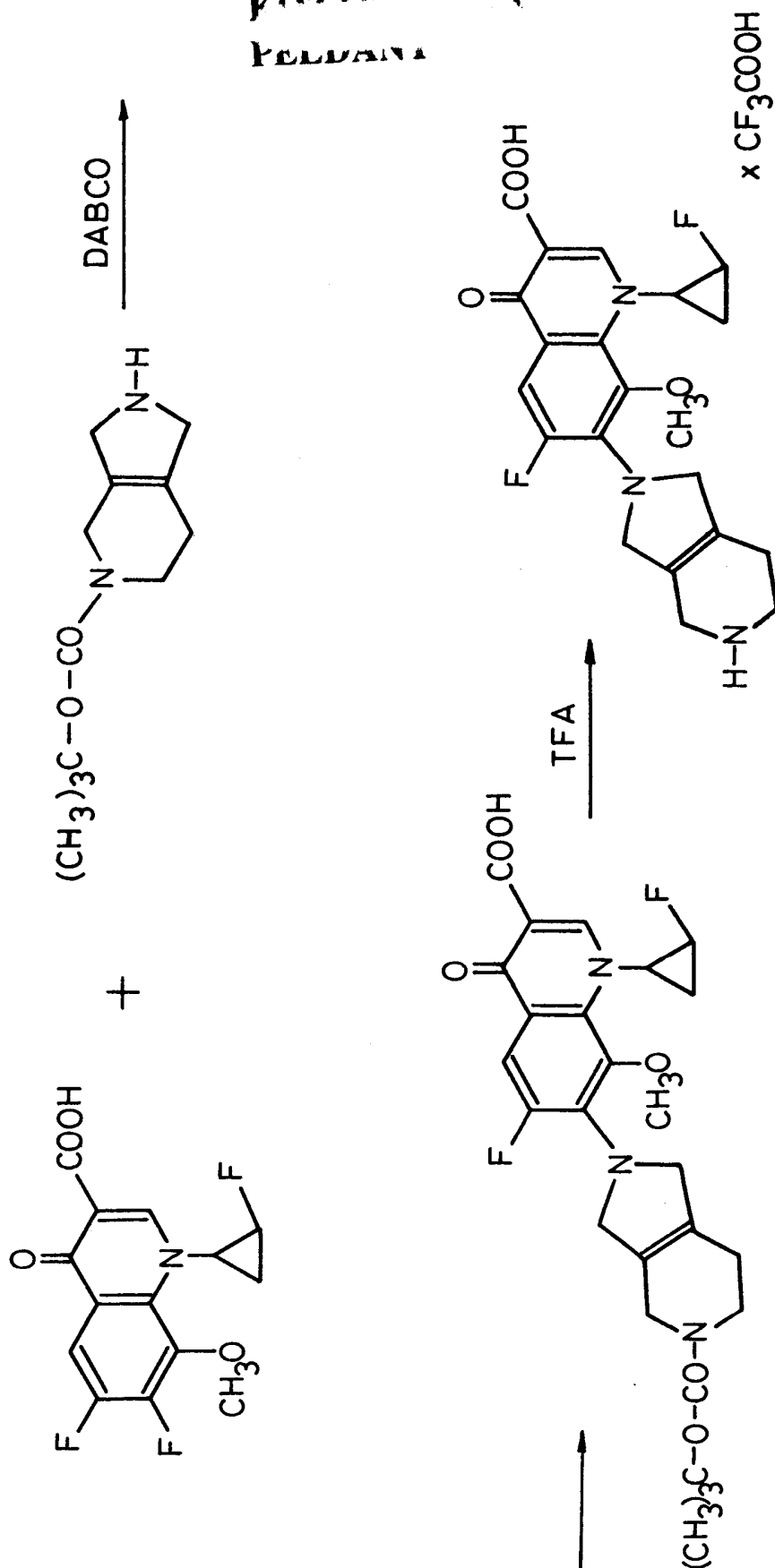
KÖZZÉTÉTELI
FELVÁNY

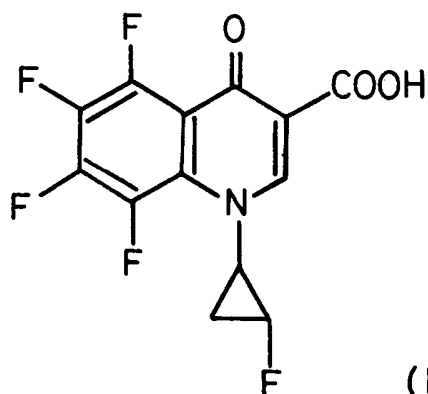
1807: 3/1
70175



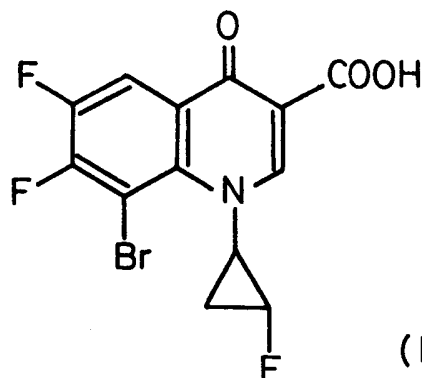
Aporn

A) reakcióvázlalat

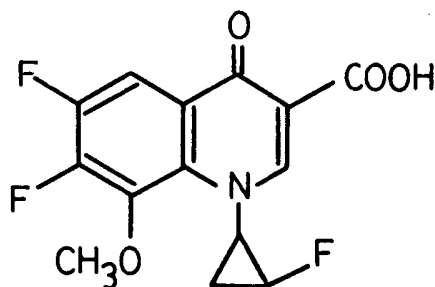


FÖZDÉNY
KELDANI

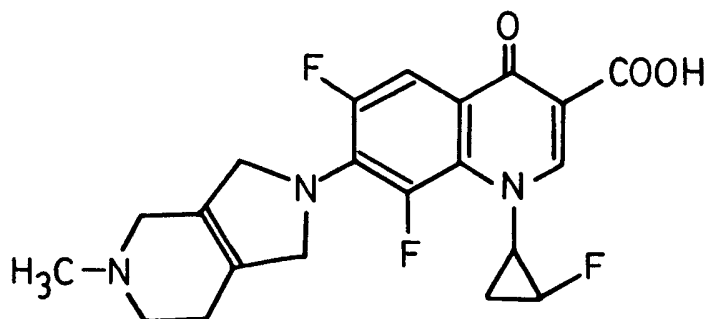
(k-1)



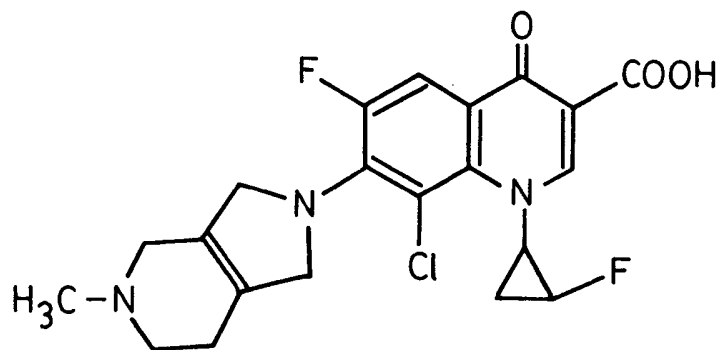
(k-2)



(k-3)



(1)



(4)