PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 401/04, A61K 31/47	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 98/00421** (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Januar 1998 (08.01.98)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/03116

(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Juni 1997 (16.06.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 25 988.6	28. Juni 1996 (28.06.96)	DE
196 51 687.0	12. Dezember 1996 (12.12.96)	DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: HIMMLER, Thomas [DE/DE]; Schöne Aussicht 1 B, D-51519 Odenthal (DE). JAETSCH, Thomas [DE/DE]; Eintrachtstrasse 105, D-50668 Köln (DE). HALLENBACH, Werner [DE/DE]; Lichtenberger Strasse 68, D-40789 Monheim (DE). RAST, Hans-Georg [DE/DE]; Rommerscheider Höhe 10, D-51465 Bergisch Gladbach (DE). WETZSTEIN, Heinz-Georg [DE/DE]; Schleiermacherstrasse 13, D-51377 Leverkusen (DE). HEINEN, Ernst [DE/DE]; Bollendorfer Strasse 38, D-54668 Echternacherbrück (DE). PIRRO, Franz [DE/DE]; Zur Schlenkhecke 5, D-40764 Langenfeld (DE). SCHEER, Martin [DE/DE]; Herberts Katernberg 7, D-42113 Wuppertal (DE). STEGEMANN, Michael [DE/US]; Apartment 501, 712 W. 48th Street, Kansas City, MO 64112 (US). STUPP, Hans-Peter [DE/DE]; Rennbaumstrasse 67, D-51379 Leverkusen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, KZ, LK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

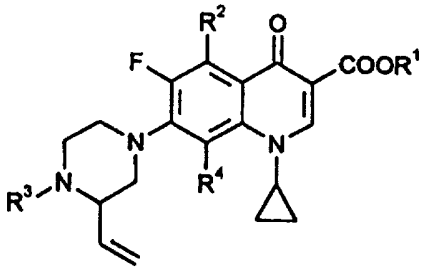
Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: QUINOLONE CARBOXYLIC ACIDS SUBSTITUTED BY 7-(3-VINYL-1,4-PIPERAZINE-1-YL)

(54) Bezeichnung: 7-(3-VINYL-1,4-PIPERAZIN-1-YL)-SUBSTITUIERTE CHINOLONCARBONSÄUREN

(57) Abstract

The invention concerns new quinolone carbonic acids substituted by 7-(3-vinyl-1,4-piperazine-1-yl) of general formula (I) in which R^1 stands for hydrogen or alkyl optionally substituted by hydroxy, methoxy, amino, methylamino or dimethylamino with 1 to 4 carbon atoms or (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl; R^2 stands for hydrogen or fluorine when at the same time R^4 is a different hydrogen or fluorine, or stands for amino, methyl or vinyl; R^3 stands for hydrogen, benzyl, alkyl with 1 to 3 carbon atoms, groups of $-CH=CH-COOR^5$, $-CH_2CH_2-COOR^5$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, in which R^5 stands for methyl or ethyl or stands for a group of the general structure $R^6-(NH-CHR^7-CO)_n-$ in which R^6 stands for hydrogen, alkyl with 1 to 3 carbon atoms or stands for the -COO-tertiary butyl group, R^7 stands for hydrogen, alkyl with 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkyl with 1 or 2 carbon atoms, CH_2-phenyl, aminoalkyl or thioalkyl with 1 or 2 carbon atoms and n = 1 or 2; and R^4 stands for hydrogen or flourine when R^2 stands for amino, methyl or vinyl or stands for chlorine, methoxy, difluoromethoxy, CN or ethinyl. The invention also concerns a method for their use and their use in antibacterial substances.



(I)

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue 7-(3-Vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-substituierte Chinoloncarbonsäuren der allgemeinen Formel (I), in welcher R^1 für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino substituiertes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht; R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht, wenn gleichzeitig R^4 ungleich Wasserstoff oder Fluor ist, oder für Amino, Methyl oder Vinyl steht; R^3 für Wasserstoff, Benzyl, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Reste der Strukturen $-CH=CH-COOR^5$, $-CH_2CH_2-COOR^5$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, in denen R^5 für Methyl oder Ethyl steht, oder einen Rest der allgemeinen Struktur $R^6-(NH-CHR^7-CO)_n-$ steht, in der R^6 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder den Rest -COO-tert.-Butyl steht, R^7 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, CH_2-Phenyl, Aminoalkyl oder Thioalkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen steht und n = 1 oder 2 ist; und R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht, wenn R^2 für Amino, Methyl oder Vinyl steht, oder für Chlor, Methoxy, Difluormethoxy, CN oder Ethinyl steht, Verfahren zu ihrer Verwendung und ihre Verwendung in antibakteriellen Mitteln.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

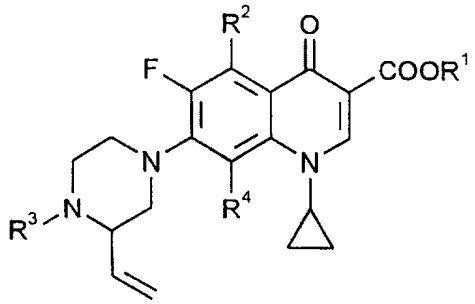
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

7-(3-Vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-substituierte Chinoloncarbonsäuren

Die Erfindung betrifft neue 7-(3-Vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-substituierte Chinoloncarbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende antibakterielle Mittel.

Aus EP-A 230 053 sind Chinoloncarbonsäuren mit einem 3-Vinyl-1,4-piperazin-Rest in der 7-Position bekannt geworden.

Es wurden neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden



(I),

in welcher

R^1 für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino substituiertes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht, wenn gleichzeitig R^4 ungleich Wasserstoff oder Fluor ist, oder für Amino, Methyl oder Vinyl steht,

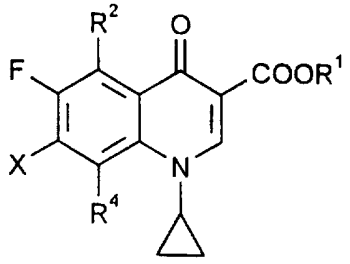
R^3 für Wasserstoff, Benzyl, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Reste der Strukturen $-CH=CH-COOR^5$, $-CH_2CH_2-COOR^5$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, in denen R^5 für Methyl oder Ethyl steht, oder einen Rest der allgemeinen Struktur $R^6-(NH-CHR^7-CO)_n-$ steht, in der R^6 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder den Rest -COO-tert.-Butyl steht, R^7 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, CH_2-Phenyl, Aminoalkyl oder Thioalkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen steht und n = 1 oder 2 ist,

und

R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht, wenn R^2 für Amino, Methyl oder Vinyl steht, oder für Chlor, Methoxy, Difluormethoxy, CN oder Ethinyl steht.

Die Verbindungen der Formel (I) können in Form von Racematen oder als enantiomerenreine Verbindungen sowie in Form ihrer pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Säureadditionssalze sowie in Form ihrer Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze vorliegen.

Man erhält die Verbindungen der Formel (I), wenn man Verbindungen der Formel (II)



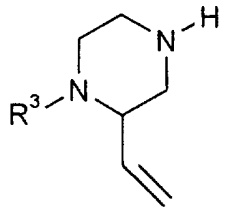
(II),

in welcher

R^1, R^2 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben und

X für Fluor oder Chlor steht,

mit Verbindungen der Formel (III)



(III),

in welcher R^3 die oben angegebene Bedeutung hat, gegebenenfalls in Gegenwart von Säurefängern umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen im Vergleich zu bekannten Vertretern diesen Strukturtyps eine höhere antibakterielle Wirkung, insbesondere gegen E. coli, Staphylokokken, Streptokokken, Salmonellen und Mycoplasmen auf. Sie eignen sich daher als Wirkstoffe für die Human- und Veterinärmedizin, wobei zur Veterinärmedizin auch die Behandlung von Fischen zur Therapie oder zur Vorbeugung bakterieller Infektionen zu zählen ist.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino substituiertes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht, wenn gleichzeitig R^4 ungleich Wasserstoff oder Fluor ist, oder für Amino oder Methyl steht,

R^3 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Reste der Strukturen $-CH=CH-COOR^5$, $-CH_2CH_2-COOR^5$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2COCH_3$, $R^6-(NH-CHR^7-CO)_n-$ steht, in der R^6 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder den Rest -COO-tert.-Butyl steht, R^7 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, CH_2-Phenyl, Aminoalkyl oder Thioalkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen steht und n = 1 oder 2 ist,

und

R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht, wenn R^2 für Amino oder Methyl steht, oder für Chlor, Methoxy, Difluormethoxy oder CN steht,

und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Säureadditionssalze sowie die Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze der zugrundeliegenden Carbonsäuren.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht, wenn gleichzeitig R^4 ungleich Wasserstoff oder Fluor ist, oder für Amino steht,

R^3 für Wasserstoff, Methyl, Reste der Strukturen $-CH=CH-COOR^5$, $-CH_2CH_2-CN$ oder $-CH_2COCH_3$, in denen R^5 für Methyl oder Ethyl steht, oder einen Rest der allgemeinen Struktur $R^6-(NH-CHR^7-CO)_n-$ steht, in der R^6 für Wasserstoff oder Methyl steht, R^7 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, CH_2-Phenyl, Aminoalkyl oder Thioalkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen steht, und n = 1 oder 2 ist,

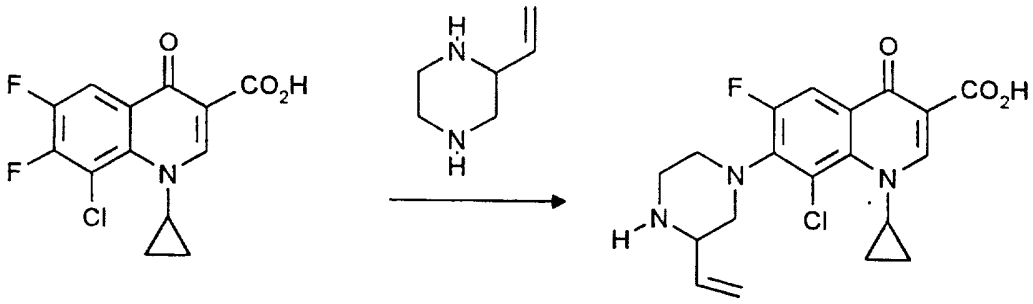
und

R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht, wenn R^2 für Amino steht, oder für Chlor, Methoxy, Difluormethoxy oder CN steht.

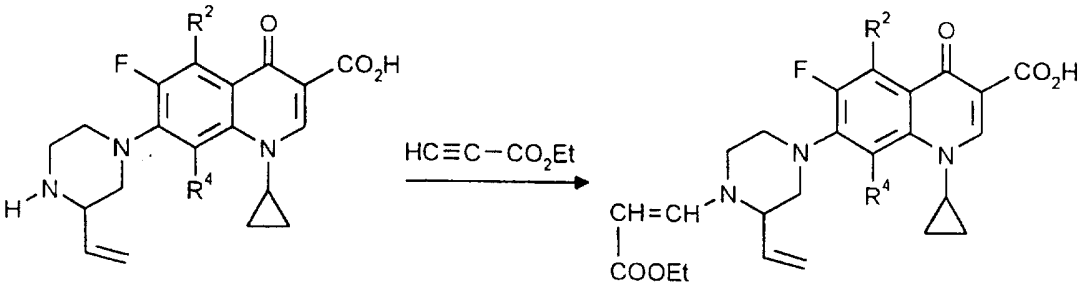
Als besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) seien beispielsweise folgende genannt:

8-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure,
5-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure,
1-Cyclopropyl-6-fluor-8-difluormethoxy-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure,
8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure.

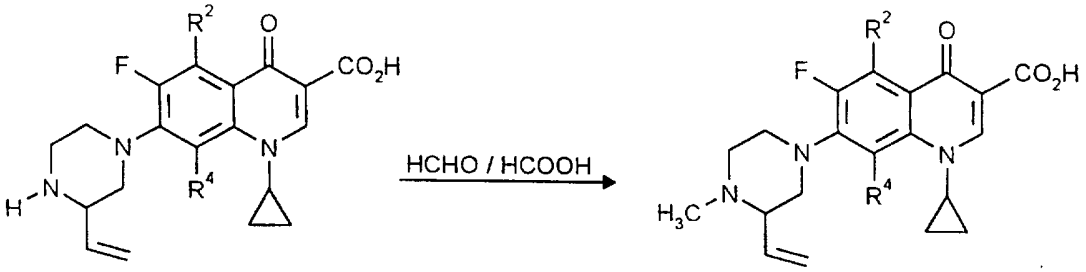
Verwendet man zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) beispielsweise 8-Chlor-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure und 2-Vinyl-1,4-piperazin, so kann der Reaktionsverlauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Verbindungen der Formel (I) können auch dadurch erhalten werden, daß man nach der Umsetzung einer Verbindung der Formel (II) mit 2-Vinyl-1,4-piperazin (R^3 = H in Formel (III)) eine weitere Umsetzung des erhaltenen Produktes durchführt. So können Verbindungen der Formel (I) mit R^3 gleich einem Rest -CH=CH-COOEt beispielsweise nach folgendem Formelschema erhalten werden:



Als weiteres Beispiel sei die Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) mit R^3 = Wasserstoff zu einer Verbindung der Formel (I) mit R^3 = Methyl genannt:



Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel (II) sind bekannt bzw. können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Als Beispiele seien genannt:

8-Chlor-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,

5-Amino-1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,

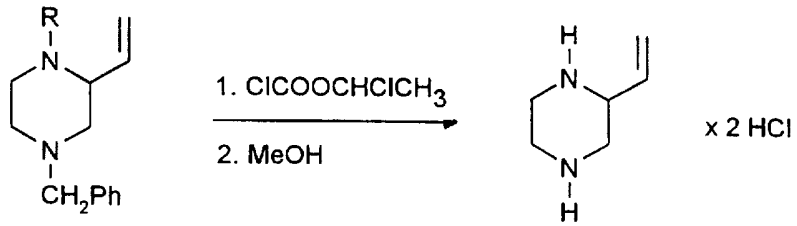
1-Cyclopropyl-8-ethinyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
7-Chlor-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
1-Cyclopropyl-6,7-difluor-8-difluormethoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Piperazine der Formel (III) sind bekannt.

Als Beispiel sei 2-Vinyl-1,4-piperazin genannt.

Diese Verbindung wird in der EP-A 230 053 genannt.

Die Synthese kann beispielsweise durch Debenzylierung von 1-Benzyl-3-vinyl-piperazin oder 1,4-Dibenzyl-2-vinyl-piperazin erfolgen:



R = H, CH_2Ph

1-Benzyl-3-vinyl-piperazin und 1,4-Dibenzyl-2-vinyl-piperazin sind literaturbekannte Verbindungen.

Die Vinylpiperazine können sowohl als Racemate, als auch als enantiomerenreine Verbindungen eingesetzt werden.

Die Umsetzung von (II) mit (III), bei der die Verbindungen (III) auch in Form ihrer Salze, wie z.B. der Hydrochloride eingesetzt werden können, wird vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Hexamethyl-phosphorsäuretrisamid, Sulfolan, Acetonitril, Wasser, einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Glykolmonomethylether oder Pyridin vorgenommen. Ebenso können Gemische dieser Verdünnungsmittel verwendet werden.

Als Säurebinder können alle üblichen anorganischen und organischen Säurebindungsmittel verwendet werden. Hierzu gehören vorzugsweise die Alkalihydroxide, Alkalicarbonate, organische Amine und Amidine. Als besonders geeignet seien im einzelnen genannt: Triethylamin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder überschüssiges Amin (III).

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 20 und 200°C, vorzugsweise zwischen 80 und 180°C.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drücken zwischen 1 bar und 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 mol der Verbindung (II) 1 bis 15 mol, vorzugsweise 1 bis 6 mol der Verbindung (III) ein.

Freie Aminogruppen können während der Umsetzung durch eine geeignete Aminoschutzgruppe, z. B. durch den tert.-Butoxycarbonylrest, geschützt und nach Beendigung der Reaktion durch Behandlung mit einer geeigneten Säure wie Chlorwasserstoffsäure oder Trifluoressigsäure wieder freigesetzt werden (siehe Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band E4, Seite 144 (1983); J.F.W. Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry (1973), Seite 43).

Die erfindungsgemäßen Ester werden durch Umsetzung eines Alkalisalzes der zugrundeliegenden Carbonsäure, die gegebenenfalls am N-Atom durch eine Schutzgruppe wie den tert.-Butoxycarbonylrest geschützt sein kann, mit geeigneten Halogenalkylderivaten in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder Tetramethylharnstoff bei Temperaturen von etwa 0 bis 100°C, vorzugsweise 0 bis 50°C, erhalten.

Die Herstellung der Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in üblicher Weise z.B. durch Lösen des Betains in ausreichender Menge wäßriger Säure und Ausfällen des Salzes mit einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Aceton, Acetonitril. Man kann auch äquivalente Mengen Betain und Säure in Wasser oder einem Alkohol wie Glykolmonoethylether erhitzen und anschließend bis zur Trockne eindampfen oder das

ausgefallene Salz absaugen. Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Galacturonsäure, Gluconsäure, Embonsäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure zu verstehen. Ferner lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an saure oder basische Ionenaustauscher binden.

Die Alkali- oder Erdalkalisalze der erfindungsgemäßen Carbonsäuren werden beispielsweise durch Lösen des Betains in unterschüssiger Alkali- oder Erdalkalilauge, Filtration von ungelöstem Betain und Eindampfen des Filtrats bis zur Trockne erhalten. Pharmazeutisch geeignet sind Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze. Durch Umsetzung eines Alkali- oder Erdalkalisalzes mit einem geeigneten Silbersalz wie Silbernitrat werden die entsprechenden Silbersalze erhalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken stark antibiotisch und zeigen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum gegen grampositive und gramnegative Keime, insbesondere auch gegen solche, die resistent sind gegen verschiedene Antibiotika, wie z.B. Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside, Sulfonamide, Tetracycline.

Diese wertvollen Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Medizin und Tiermedizin sowie als Stoffe zur Konservierung von anorganischen und organischen Materialien, insbesondere von organischen Materialien aller Art, z.B. Polymeren, Schmiermitteln, Farben, Fasern, Leder, Papier und Holz, von Lebensmitteln und von Wasser.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein sehr breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gramnegative und grampositive Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch verstärkte Wirkung vor allem auf resistente Keime und Mycoplasmen aus.

Gegenüber Bakterien, die gegenüber vergleichbaren Substanzen als weniger empfindlich eingestuft werden, insbesondere resistenten Staphylococcus aureus und E.

E. coli zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschende Wirkungssteigerungen.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.

Die Verbindungen eignen sich ferner zur Bekämpfung von Protozoonosen und Helminthosen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in verschiedenen pharmazeutischen Zubereitungen angewendet werden. Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Injektions- und orale verabreichbare Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, ferner Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

Die Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblütertoxizität bevorzugt zur Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien sowie gegen resistente und normal sensible Stämme wirksam. Durch die Bekämpfung der bakteriellen Erkrankungen sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist.

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säuretiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben, Vogelarten für Heim- und Zoohaltung. Ferner gehören dazu Nutz- und Zierfische.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,5 bis etwa 50 mg, bevorzugt 1 bis 20 mg, Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Die Wirkstoffe können auch zusammen mit dem Futter oder Trinkwasser der Tiere verabreicht werden.

Futter- und Nahrungsmittel enthalten 0,01 bis 100 ppm, vorzugsweise 0,5 bis 50 ppm des Wirkstoffs in Kombination mit einem geeigneten eßbaren Material.

Ein solches Futter- und Nahrungsmittel kann sowohl für Heilzwecke als auch für prophylaktische Zwecke verwendet werden.

Die Herstellung eines solchen Futter- oder Nahrungsmittels erfolgt durch Mischen eines Konzentrats oder einer Vormischung, die 0,5 bis 30 %, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-% eines Wirkstoffs in Mischung mit einem eßbaren organischen oder anorganischen Träger enthält mit üblichen Futtermitteln. Eßbare Träger sind z.B. Maismehl oder Mais- und Sojabohnenmehl oder Mineralsalze, die vorzugsweise eine geringe Menge eines eßbaren Staubverhütungsöls, z.B. Maisöl oder Sojaöl, enthalten. Die hierbei erhaltene Vormischung kann dann dem vollständigen Futtermittel vor seiner Verfütterung an die Tiere zugesetzt werden.

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden per Reihenverdünnungsverfahren auf Iso-Sensitest Agar (Oxoid) bestimmt. Für jede Prüfsubstanz wurde eine Reihe von Agarplatten hergestellt, die bei jeweils doppelter Verdünnung abfallende Konzentrationen des Wirkstoffs enthielten. Die Agarplatten wurden mit einem Multipoint-Inokulator (Denley) beimpft. Zum Beimpfen wurden Übernachtkulturen der Erreger verwandt, die zuvor so verdünnt wurden, daß jeder Impfpunkt ca. 10^4 koloniebildende Partikel enthielt. Die beimpften Agarplatten wurden bei 37°C bebrütet, und das Keimwachstum wurde nach ca. 20 Stunden abgelesen. Der MHK-Wert (µg/ml) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der mit bloßem Auge kein Wachstum zu erkennen war. Die Erfassung der MHK-Werte für Mycoplasmen erfolgte mikroskopisch nach einer Inkubationszeit von 5 bis 7 Tagen.

In den nachstehenden Tabellen sind die MHK-Werte einiger der erfindungsgemäßen Verbindungen aufgeführt.

Tabelle 1: MHK-Werte (µl/ml)

	Bsp. 1	Bsp. 2	Bsp. 3	Bsp. 4
E. coli				
G 293 LH	8	4	16	32
3614 GE	4	4	8	16
21 Bui	8	4	8	16
9430 LH	16	16	32	64
Ec 9675	1	n.b.	n.b.	0,5
Staph. spp.				
2706	0,06	0,06	0,25	0,125
3781 GE	1	1	2	4
G 600 LH	1	1	2	4
B 5520 TGD	1	1	2	4
ST 9616	n.b.	n.b.	n.b.	0,008
ST 9631	n.b.	n.b.	n.b.	0,008
ST 9638	n.b.	n.b.	n.b.	0,125
ST 9640	n.b.	n.b.	n.b.	0,06
Salmonella spp.				
S 9602	n.b.	n.b.	n.b.	0,008
S 9606	n.b.	n.b.	n.b.	0,008
S 9623	n.b.	n.b.	n.b.	0,008
S 9624	n.b.	n.b.	n.b.	0,008
S 9651	n.b.	n.b.	n.b.	0,004

	Bsp. 1	Bsp. 2	Bsp. 3	Bsp. 4
S 9656	0,5	n.b.	n.b.	0,5
S 9657	0,5	n.b.	n.b.	0,5
Bordetella				
9213 GE	8	8	16	n.b.
B. bronchiseptica				
B 9601	0,25	n.b.	n.b.	0,25
B 9610	0,25	n.b.	n.b.	0,25
B 9613	0,25	n.b.	n.b.	0,25
B 9618	0,25	n.b.	n.b.	0,25
Pseudomonas spp.				
P 9510	0,5	n.b.	n.b.	n.b.
Streptokokkus S. agalactiae				
Scc 9513	0,5	n.b.	n.b.	n.b.
Scc 9514	0,5	n.b.	n.b.	n.b.
Scc 9515	0,5	n.b.	n.b.	n.b.
Scc 9520	0,5	n.b.	n.b.	n.b.
Scc 9524	0,5	n.b.	n.b.	n.b.
S. suis				
Scc 9588	0,06	n.b.	n.b.	0,004

	Bsp. 1	Bsp. 2	Bsp. 3	Bsp. 4
Scc 9591	0,03	n.b.	n.b.	0,004
Scc 9592	0,25	n.b.	n.b.	0,015
Scc 9595	0,03	n.b.	n.b.	0,004
Scc 95102	0,125	n.b.	n.b.	0,015
Scc 9603	0,03	n.b.	n.b.	0,004

Tabelle 2 MHK-Werte gegen Mycoplasmen (µg/ml)

	Bsp. 1	Bsp.4
M. agalactiae PG 2	0,06	0,03
M. bovis "Donetta"	0,06	0,125
M. bovirhinis PG 43	0,06	0,25
M. gallisepticum PG 31	0,03	0,03
M. iowae 695	0,03	0,06

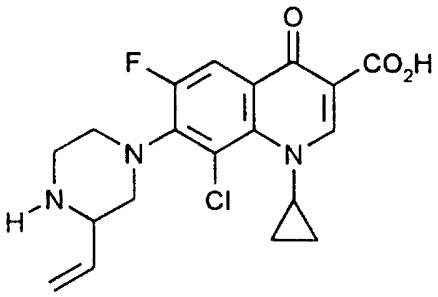
Die antibakterielle Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindung in-vivo wurde folgendermaßen bestimmt. Zwei bis drei Wochen alte Hühner-Küken (Lohmann-Hybriden, Fa. Lohmann, Cuxhaven) wurden mit 5 x 10^6 KBE/ml des E.-coli-Stammes 6200 Serovar O78 (Prof. Hinz, Hannover) intrathorakal infiziert. Unmittelbar nach der Infektion erhielten jeweils Gruppen von 10 bis 20 Küken den Wirkstoff oral appliziert. Ausgetestet wurden 6 Verdünnungen einer geometrischen Verdünnungsreihe. Die Auswertung erfolgte durch Aufnahme der Mortalitätsrate 48 Stunden nach der Infektion. Die Wirksamkeit der betreffenden Verbindung wird als ED_{90} in mg/kg angegeben.

Als Vergleich wurde die aus der EP-A 230 053 bekannte Verbindung 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinoloncarbonsäure (Beispiel 102) herangezogen.

	Bsp. 1	Bsp. 102 aus EP-A 230 053
ED_{90}	1,25	5 - 10

Herstellung der Wirkstoffe

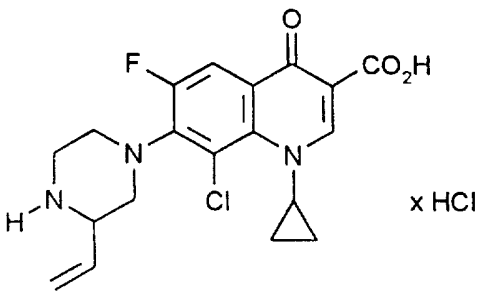
Beispiel 1 8-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure



2,4 g 8-Chlor-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 1,08 g 2-Vinylpiperazin und 1,12 g DABCO werden in einem Gemisch aus 12 ml Acetonitril und 4 ml Dimethylformamid 5 Stunden bei Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Wasser verrührt. Der erhaltene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,64 g Feststoff (52 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 154 bis 156°C.

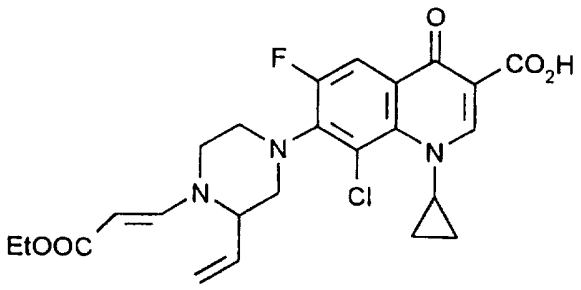
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,95 (m,2H), 1,35 (m,2H), 3,15 (m,2H), 3,3 (m,2H), 3,4 (m,1H), 3,55 (m,1H), 4,35 (m, 1H), 5,2 (d,1H), 5,32 (d,1H), 5,8 - 5,9 (m,1H), 8,03 (d,1H), 8,9 (s,1H) ppm.

Beispiel 2 8-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure - Hydrochlorid



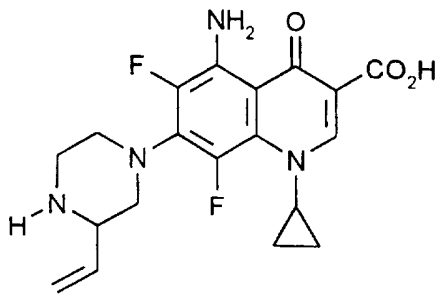
1 g 8-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure werden in 3 ml konzentrierter wäßriger Salzsäure gelöst. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeengt. Man erhält 1,09 g Feststoff vom Schmelzpunkt 299 bis 301°C.

Beispiel 3 8-Chlor-1-cyclopropyl-7-[4-(2-ethoxycarbonyl-vinyl)-3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure



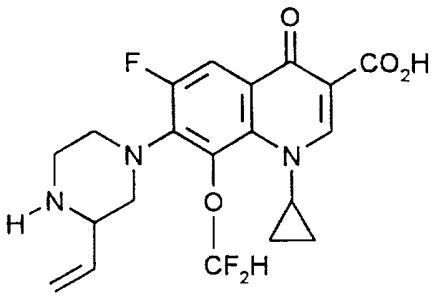
0,392 g 8-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure und 0,98 g Propiolsäureethylester werden in 7 ml Ethylenglykolmonomethylether 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Methylenchlorid gelöst. Man schüttelt mit Wasser aus, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 0,3 g Feststoff (61 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 128 bis 130°C (Zersetzung).

Beispiel 4 5-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-chinolincarbonsäure



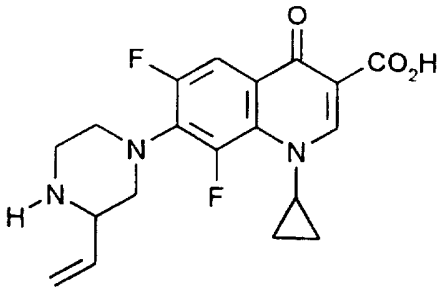
0,15 g 5-Amino-1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 0,09 g 2-Vinylpiperazin und 0,09 g DABCO werden in einem Gemisch aus 2 ml Acetonitril und 1 ml Dimethylformamid 4 Stunden bei Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Wasser verrührt. Der erhaltene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,12 g Feststoff (62 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 214 bis 216°C.

Beispiel 5 1-Cyclopropyl-6-fluor-8-difluormethoxy-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure



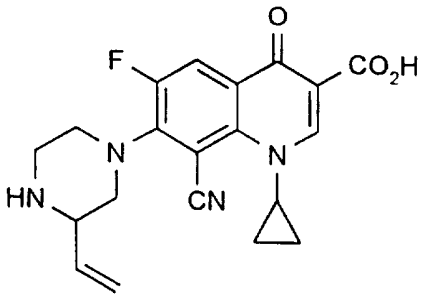
0,17 g 1-Cyclopropyl-6,7-difluor-8-difluormethoxy-1,4-dihydro-4-oxo-chinolincarbonsäure, 0,09 g 3-Vinylpiperazin und 0,067 g DABCO werden in einem Gemisch aus 1 ml Acetonitril und 0,5 ml Dimethylformamid 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Wasser verrührt. Der erhaltene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,155 g Feststoff (73 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 209°C.

Beispiel 6 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure



0,285 g 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 0,17 g 2-Vinylpiperazin und 0,14 g Diazabicyclooctan (DABCO) werden in einem Gemisch aus 3 ml Acetonitril und 1 ml Dimethylformamid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Wasser verrührt und der erhaltene Feststoff abgesaugt und getrocknet. Man erhält 0,349 g (93 % derTheorie) Feststoff vom Schmelzpunkt 184 bis 186°C.

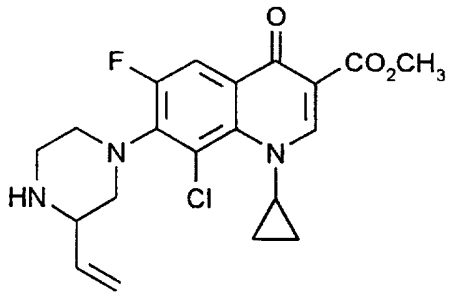
Beispiel 7 8-Cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3'-vinyl-piperazin-1-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure



150 mg 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden mit 66 mg 2-Vinyl-piperazin und 0,136 ml Triethylamin in 5 ml Acetonitril 7 Stunden bei 40 bis 45°C gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 160 mg (85 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 265°C (Zersetzung)

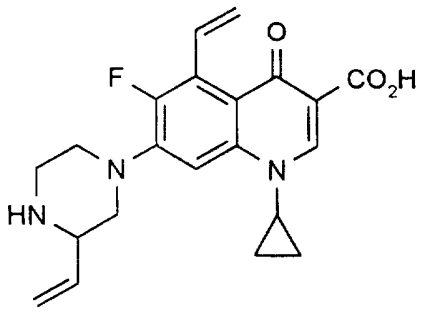
Beispiel 8 8-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäuremethylester



100 mg der Verbindung aus Beispiel 1 werden in einer Mischung aus 3 ml 2,2-Dimethoxypropan, 0,26 ml 33%iger Salzsäure und 1 ml mit HCl-Gas gesättigtem Methanol 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 50 ml Wasser gegeben und dreimal mit je 15 ml Ether ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird dann mit Sodalösung alkalisch gestellt und dreimal mit je 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Essigester/Ethanol/Ammoniak 88:10:2) und durch Verrühren mit wenig Ether kristallisiert. Man erhält 42 mg Feststoff (41 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 148°C.

Beispiel 9

1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-5-vinyl-7-(3-vinyl-1,3-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure

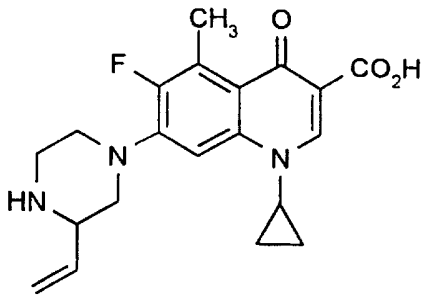


0,29 g 1-Cyclopropyl-6,7-dilfuor-1,4-dihydro-4-oxo-5-vinyl-3-chinolincarbonsäure, 0,28 g 2-Vinyl-piperazin-dihydrochlorid und 0,34 g DABCO werden in einem Gemisch aus 2 ml Autonitril und 1 ml Dimethylformamid 4 Std. unter Rückfluß

erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Waser verrührt. Der resultierende Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,20 g beigen Farbstoff (52 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 170°C (Zersetzung).

Beispiel 10

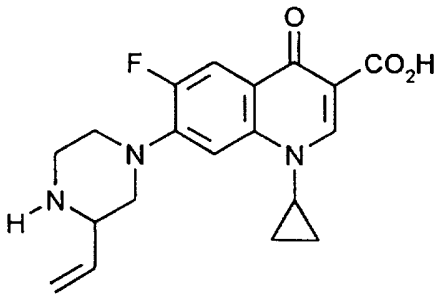
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure



0,28 g 1-Cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 0,28 g 2-Vinylpiperazin-dihydrochlorid und 0,5 g DABCO werden in einem Gemisch aus 3 ml Acetonitril und 1 ml Dimethylformamid 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum weitgehend eingeengt und der Rückstand mit Wasser verrührt. Nach Filtration wird das Filtrat mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Feststoff wird im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0,243 g beiger Feststoff (65 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 110-112°C.

Vergleichsverbindung

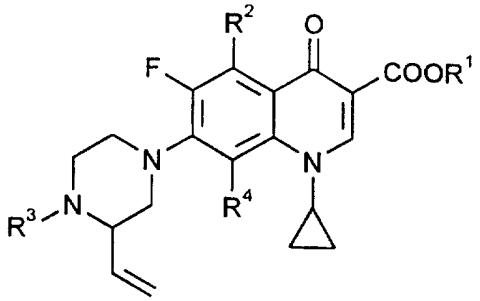
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure



0,53 g 1-Cyclopropyl-6,7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 0,56 g 2-Vinylpiperazin-Dihydrochlorid und 0,67 g DABCO werden in einem Gemisch aus 4 ml Acetonitril und 2 ml Dimethylformamid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Wasser verrührt. Der so erhaltene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,41 g Feststoff (57 % der Theorie) vom Schmelzpunkt > 295°C.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher

R^1 für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino substituiertes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht, wenn gleichzeitig R^4 ungleich Wasserstoff oder Fluor ist, oder für Amino, Methyl oder Vinyl steht,

R^3 für Wasserstoff, Benzyl, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Reste der Strukturen $-CH=CH-COOR^5$, $-CH_2CH_2-COOR^5$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, in denen R^5 für Methyl oder Ethyl steht, oder einen Rest der allgemeinen Struktur $R^6-(NH-CHR^7-CO)_n-$ steht, in der R^6 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder den Rest -COO-tert.-Butyl steht, R^7 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, CH_2-Phenyl, Aminoalkyl oder Thioalkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen steht und n = 1 oder 2 ist,

und

R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht, wenn R^2 für Amino, Methyl oder Vinyl steht, oder für Chlor, Methoxy, Difluormethoxy, CN oder Ethinyl steht.

2. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

R^1 für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino substituiertes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht, wenn gleichzeitig R^4 ungleich Wasserstoff oder Fluor ist, oder für Amino oder Methyl steht,

R^3 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Reste der Strukturen $-CH=CH-COOR^5$, $-CH_2CH_2-COOR^5$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2COCH_3$, $R^6-(NH-CHR^7-CO)_n-$ steht, in der R^6 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder den Rest -COO-tert.-Butyl steht, R^7 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, CH_2-Phenyl, Aminoalkyl oder Thioalkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen steht und n = 1 oder 2 ist,

und

R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht, wenn R^2 für Amino oder Methyl steht, oder für Chlor, Methoxy, Difluormethoxy oder CN steht.

3. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

R^1 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht, wenn gleichzeitig R^4 ungleich Wasserstoff oder Fluor ist, oder für Amino steht,

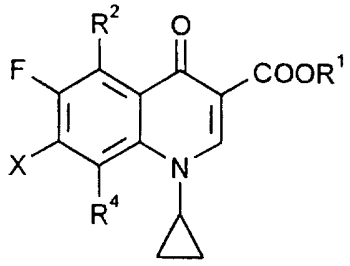
R^3 für Wasserstoff, Methyl, Reste der Strukturen $-CH=CH-COOR^5$, $-CH_2CH_2-CN$ oder $-CH_2COCH_3$, in denen R^5 für Methyl oder Ethyl

steht, oder einen Rest der allgemeinen Struktur R^6-(NH-CHR^7-CO)$_n$- steht, in der R^6 für Wasserstoff oder Methyl steht, R^7 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, CH_2-Phenyl, Aminoalkyl oder Thioalkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen steht, und n = 1 oder 2 ist,

und

R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht, wenn R^2 für Amino steht, oder für Chlor, Methoxy, Difluormethoxy oder CN steht.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (II)



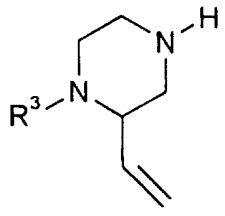
(II),

in welcher

R^1, R^2 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben und

X für Fluor oder Chlor steht,

mit Verbindungen der Formel (III)



(III),

in welcher R^3 die oben angegebene Bedeutung hat, gegebenenfalls in Gegenwart von Säurefängern umsetzt.

5. 8-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure und deren Ester.

6. 5-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure und deren Ester.

7. 1-Cyclopropyl-6-fluor-8-difluormethoxy-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-vinyl-1,4-piperazin-1-yl)-3-chinolincarbonsäure und deren Ester.

8. Arzneimittel enthaltende Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in antibakteriellen Mitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. al Application No
PCT/EP 97/03116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D401/04 A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 230 053 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 29 July 1987 cited in the application example 102-103; claim 1	1,8,10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 September 1997	30.09.97

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interna l Application No
PCT/EP 97/03116

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 230053 A	29-07-87	AU 606855 B	21-02-91
		AU 6764087 A	23-07-87
		JP 62228071 A	06-10-87
		US 4940710 A	10-07-90
		US 5210193 A	11-05-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen
PCT/EP 97/03116

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D401/04 A61K31/47

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 230 053 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 29.Juli 1987 in der Anmeldung erwähnt * Beispiel 102-103; Anspruch 1 * -----	1,8,10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
23.September 1997	30.09.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern ales Aktenzeichen
PCT/EP 97/03116

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 230053 A	29-07-87	AU 606855 B	21-02-91
		AU 6764087 A	23-07-87
		JP 62228071 A	06-10-87
		US 4940710 A	10-07-90
		US 5210193 A	11-05-93