



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42797 (13) C2

(51) 7 C07D401/04, 471/04, 471/16, 498/06,
513/04, 513/14, 209/44МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ ХІНОЛОН- І НАФТИРИДОНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ПОХІДНІ ІЗОІНДОЛУ ДЛЯ ЇХ ОДЕ-
РЖАННЯ

(21) 95104373

(22) 03.10.1995

(24) 15.11.2001

(31) P4435479.7

(32) 04.10.1994

(33) DE

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Петерсен Уве, DE, Шенке Томас, DE, Бремм
Клаус-Дітер, DE, Ендерманн Райнер, DE

(73) БАЙЕР АГ, DE

(56) EP, 0343524, 29.11.1989, кл. C07D215/56.

EP, 0343560, 29.11.1989, кл. C07D401/04.

EP, 0429304, 29.05.1991, кл. C07D401/04.

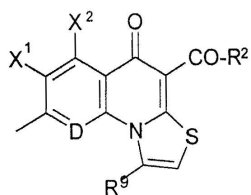
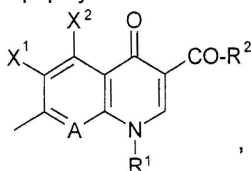
EP, 0516861, 09.12.1992, кл. C07D401/04.

EP, 0588166, 23.03.1994, кл. C07D401/04

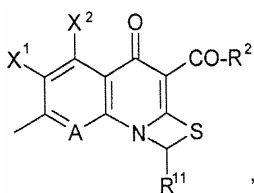
(57) 1. Производные хинолон- и нафтиридонкар-
боновой кислоты общей формулы (I):

T-Q, (I)

где Q - остаток формул:



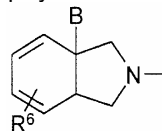
или



у которых

R¹ - алкил с 1-4 атомами углерода, незаме-
щенный, однозамещенный или двузамещенныйгалогеном или гидроксилом, алкил с 2-4 ато-
мами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами угле-
рода, незамещенный или замещенный 1 или
2 атомами фтора, бицикло[1.1.1]пент-1-ил, 1,1-
диметилпропаргил, 3-оксетанил, метокси, amino,
метиламино, диметиламино или фенил, неза-
мещенный, однозамещенный или двузамещен-
ный галогеном, аминогруппой или гидроксилом,R² - гидроксил, алкоксил с 1-3 атомами угле-
рода, незамещенный или замещенный гидрокси-
лом, метоксигруппой, аминогруппой или димет-
иламиногруппой, бензилокси, (5-метил-2-оксо-
1,3-диоксол-4-ил)метилокси, ацетоксиметилокси,
пивалоилоксиметилокси, 5-инданилокси, фтали-
динилокси, 3-ацетокси-2-оксобутилокси, нитро-
метил или диалкоксикарбонилметил с 1-2 ато-
мами углерода в каждой алкильной части,R⁹ - водород или алкил с 1-3 атомами угле-
рода, незамещенный или замещенный метокси-
группой, гидроксилом или галогеном,R¹¹ - водород, метил или монофторметил,X¹ - галоген или нитро,X² - водород, галоген, amino, гидрокси, меток-
си, меркапто, метил, галогидный метил, винил,
A - азот или группа C-R⁷, гдеR⁷ - водород, галоген, трифторметил, метокси,
метоксиdifторид, метил, циано, -C≡N, 2,
-C≡CH, или вместе с остатком R¹ может образо-
вать мостик структуры -*O-CH₂-CH(CH₃)-, -*S-
CH₂-CH₂-, -*S-CH₂-CH(CH₃)-, -*CH₂-CH₂-CH(CH₃)-
или -*O-CH₂-N(R⁸)-, при этом маркированный
знаком * атом связан с атомом углерода группы
A, при этомR⁸ означает водород, метил или формил,D - азот или группа C-R¹⁰, гдеR¹⁰ - водород, галоген, трифторметил, метокси,
метоксиdifторид, метил, или вместе с остатком
R⁹ может образовать мостик структуры -*O-CH₂-,
-*NH-CH₂-, -*N(CH₃)-CH₂-, -*N(C₂H₅)-CH₂-,
-*N(циклопропил)-CH₂-, -*S-CH₂-, при этом мар-
кированный знаком * атом связан с атомом угле-
рода группы D,

T - остаток формулы:



(19) UA (11) 42797 (13) C2

у которой

В - остаток $(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^3\text{R}^4$ или $(\text{CH}_2)_m\text{-OR}^5$, в которых

m означает число 0 или 1,

R^3 - водород, метил или алкоксикарбонил с 1-4 атомами углерода в алкильной части,

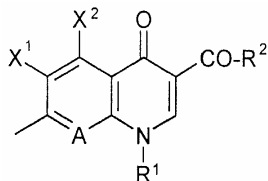
R^4 - водород или метил,

R^5 - водород или метил,

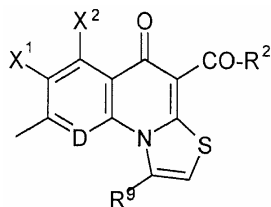
R^6 - водород или метил,

смесь их изомеров или отдельные изомеры, каждый раз в виде гидрата или соли.

2. Производные хинолон- и нафтиридонкарбоновой кислоты общей формулы (I) по п. 1, где Q - остаток формул:



или



в которых

R^1 - алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенный, однозамещенный или двузамещенный галогеном, алкенил с 2-3 атомами углерода, циклоалкил с 3 или 4 атомами углерода, незамещенный или замещенный 1 атомом фтора, бицикло[1.1.1]пент-1-ил, 1,1-диметилпропаргил, 3-оксетанил, метиламино, фенил, незамещенный, однозамещенный или двузамещенный фтором, аминогруппой или гидроксильной группой,

R^2 - гидроксил, алкоксил с 1-2 атомами углерода, бензилоксил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси,

R^9 - водород или алкил с 1-2 атомами углерода, незамещенный или замещенный 1-3 атомами фтора,

X^1 - фтор или хлор,

X^2 - водород, галоген, amino, метил, трифторметил, винил,

A - азот или группа C-R⁷, где

R^7 - водород, галоген, трифторметил, метокси, метоксидифторид, метил, циано, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, или вместе с остатком R^1 может образовывать мостик структуры $^*\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $^*\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $^*\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ или $^*\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^8)-$, при этом маркированный знаком * атом связан с атомом углерода группы A, при этом

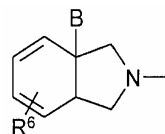
R^8 - водород или метил,

D - азот или группа C-R¹⁰, где

R^{10} - водород, фтор, хлор, трифторметил, метокси, метил, или вместе с остатком R^9 может образовывать мостик структуры $^*\text{O}-\text{CH}_2-$, $^*\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $^*\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-$, $^*\text{S}-\text{CH}_2-$, при этом маркированный знаком * атом связан с атомом углерода группы D,

CH_2- , при этом маркированный знаком * атом связан с атомом углерода группы D,

T - остаток формулы:



у которой B - остаток $-\text{NR}^3\text{R}^4$ или $-\text{OH}$, где

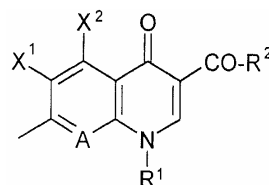
R^3 означает водород или метил,

R^4 - водород или метил,

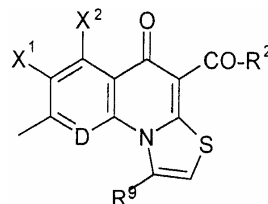
R^6 - водород,

смесь их изомеров или отдельные изомеры, каждый раз в виде гидрата или соли.

3. Производные хинолон- и нафтиридонкарбоновой кислоты общей формулы (I) по п. 1, у которых Q - остаток формул:



или



в которых

R^1 - алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенный, однозамещенный или двузамещенный фтором, винил, циклопропил, незамещенный или замещенный 1 атомом фтора, фенил, незамещенный, однозамещенный или двузамещенный фтором,

R^2 - гидроксил, алкоксил с 1-2 атомами углерода, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси,

R^9 - водород или метил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами фтора,

X^1 - фтор,

X^2 - водород, фтор, amino, метил, винил,

A - азот или группа C-R⁷, где

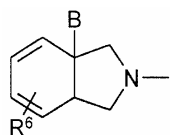
R^7 - водород, фтор, хлор, бром, трифторметил, метокси, метоксидифторид, метил, циано, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, или вместе с остатком R^1 может образовывать мостик структуры $^*\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, или $^*\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^8)-$, при этом маркированный знаком * атом связан с атомом углерода группы A, при этом

R^8 означает водород или метил,

D - азот или группа C-R¹⁰, где

R^{10} - водород, фтор, хлор, метокси, или вместе с остатком R^9 может образовывать мостик структуры $^*\text{O}-\text{CH}_2-$, $^*\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $^*\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-$, $^*\text{S}-\text{CH}_2-$, при этом маркированный знаком * атом связан с атомом углерода группы D,

T - остаток формулы:



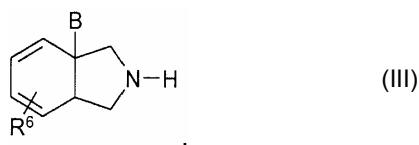
в которой

B - аминогруппа,

R⁶ - водород,

смеси их изомеров или отдельные изомеры, ка-
ждый раз в виде гидрата или соли.

4. Производные изоиндола общей формулы (III):



в которой

B - остаток (CH₂)_m-NR³R⁴ или (CH₂)_m-OR⁵, где
m означает число 0 или 1,

R³ - водород, метил или алкоксикарбонил с 1-
4 атомами углерода в алкильной части,

R⁴ - водород или метил,

R⁵ - водород или метил,

R⁸ - водород или метил,

смесь их изомеров или отдельные изомеры, пред-
ставляющие собой исходные соединения для по-
лучения производных хинолон- и нафтиридонкар-
боновой кислоты общей формулы (I) по пп. 1-3.

5. Производные изоиндола общей формулы (III) по
п. 4, представляющие собой соединения, выбран-
ные из группы, включающей:

3а-сложный этиловый эфир 2-сложный мети-
ловый эфир 1,2,3,4,7,7а-гексагидроизоиндол-
2,3а-дикарбоновой кислоты,

сложный этиловый эфир 2-бензил-1,2,3,4,7,7а-
гексагидроизоиндол-3а-карбоновой кислоты,

3а-сложный этиловый эфир 2-сложный мети-
ловый эфир 1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-2,3а-
дикарбоновой кислоты,

2-сложный метиловый эфир 1,2,3,7а-
тетрагидроизоиндол-2,3а-дикарбоновой кис-
лоты,

сложный метиловый эфир 3а-метоксикарбо-
ниламино-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-2-карбо-
новой кислоты,

1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-3а-иламин,

4-метил-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-3а-ил-

амин,

5-метил-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-3а-ил-

амин,

6-метил-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-3а-ил-

амин,

7-метил-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-3а-ил-

амин,

3а-метиламино-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол,

3а-диметиламино-1,2,3,7а-тетрагидроизо-

индол,

3а-трет-бутоксикарбониламино-1,2,3,7а-тетра-

гидроизоиндол,

3а-аминометил-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол,

3а-метиламинометил-1,2,3,7а-тетрагидроизо-

индол,

3а-диметиламинометил-1,2,3,7а-тетрагидро-

изоиндол,

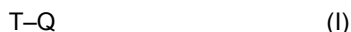
3а-гидрокси-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол,

3а-гидроксиметил-1,2,3,7а-тетрагидроизо-

индол,

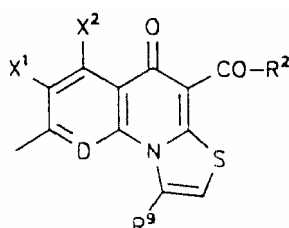
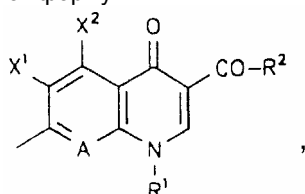
смесь их изомеров или отдельные изомеры.

Изобретение относится к новым химическим
соединениям с ценными свойствами, в частности к
производным хинолон- и нафтиридон-карбоновой
кислоты общей формулы (I)

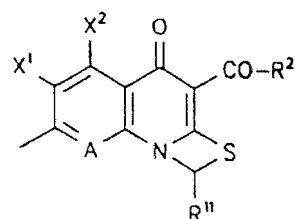


где

Q - остаток формул



или



у которых

R¹ - алкил с 1-4 атомами углерода, незаме-
щенный, однозамещенный или двузамещенный
галогеном или гидроксильной группой, алкил с 2-4 ато-
мами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами угле-
рода, незамещенный или замещенный 1 или
2 атомами фтора, бицикло[1.1.1]пент-1-ил, 1,1-
диметилпропаргил, 3-оксетанил, метокси, амино,
метиламино, диметиламино или фенил, неза-
мещенный, однозамещенный или двузамещен-
ный галогеном, амино-группой или гидроксильной
группой,

R² - гидроксил, алкоксил с 1-3 атомами угле-
рода, незамещенный или замещенный гидрокси-
лом, метокси-группой, амино-группой или диме-
тиламиногруппой, бензилокси, (5-метил-2-оксо-
1,3-диоксол-4-ил)-метилокси, ацетоксиметил-
окси, пивалоилоксиметилокси, 5-инданил-окси,

фталидинилокси, 3-ацетокси-2-оксо-бутилокси, нитрометил или диалкоксикарбонилметил с 1-2 атомами углерода в каждой алкильной части,

R^9 - водород или алкил с 1-3 атомами углерода, незамещенный или замещенный метоксигруппой, гидроксилем или галогеном,

R^{11} - водород, метил или монофторметан,

X^1 - галоген или нитро,

X^2 - водород, галоген, amino, гидроксильный, меркапто, метил, галоидный метил, винил,

A - азот или группа C- R^7 ,

где

R^7 - водород, галоген, трифторметил, метокси, метоксидифторид, метил, циано, $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, или вместе с остатком R^1 может образовывать мостик структуры $-*O-CH_2-CH-CH_3$, $-*S-CH_2-CH_2-$, $-*S-CH_2-CH-CH_3$, $-*CH_2-CH_2-CH-CH_3$ или $-*O-CH_2-N-R^8$, при этом маркированный знаком * атом связан с атомом углерода группы A,

при этом

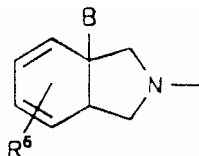
R^8 означает водород, метил или формил,

D - азот или группа C- R^{10} ,

где

R^{10} - водород, галоген, трифторметил, метокси, метоксидифторид, метил, или вместе с остатком R^9 может образовывать мостик структуры $-*O-CH_2-$, $-*NH-CH_2-$, $-*N(CH_3)-CH_2-$, $-*N(C_2H_5)-CH_2-$, $-*N(C-C_3H_5)-CH_2-$, $-*S-CH_2-$, при этом маркированный знаком * атом связан с атомом углерода группы D,

T - остаток формулы



у которой

B - остаток $(CH_2)_m-NR^3R^4$ или $(CH_2)_m-OR^5$,

в которых

m означает число 0 или 1,

R^3 означает водород, метил или алкоксикарбонил с 1-4 атомами углерода в алкильной части,

R^4 означает водород или метил

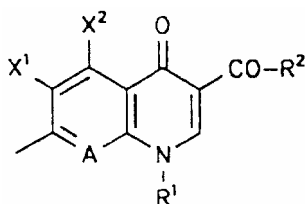
R^5 означает водород или метил

R^6 - водород или метил,

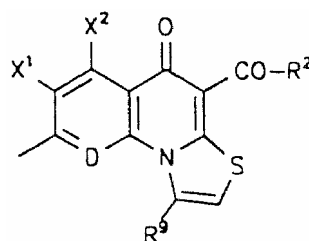
смеси их изомеров или отдельным изомерам, каждый раз в виде гидрата или соли.

Предпочитаются фармацевтически приемлемые гидраты и кислотно-аддитивные соли, а также соли щелочных и щелочно-земельных металлов, соли серебра и гуанидиния соответствующих карбоновых кислот.

Предпочтительными соединениями общей формулы (I) являются соединения, у которых Q - остаток формулы



или



в которых

R^1 - алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенный, однозамещенный или двузамещенный галогеном, алкенил с 2-3 атомами углерода, циклоалкил с 3 или 4 атомами углерода, незамещенный или замещенный 1 атомом фтора, бицикло[1.1.1]пент-1-ил, 1,1-диметилпропаргил, 3-оксетанил, метиламино, фенил, незамещенный, однозамещенный или двузамещенный фтором, amino-группой или гидроксилем,

R^2 - гидроксил, алкоксил с 1-2 атомами углерода, бензилокси, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метокси,

R^9 - водород или алкил с 1-2 атомами углерода, незамещенный или замещенный 1-3 атомами фтора,

X^1 - фтор или хлор,

X^2 - водород, галоген, amino, метил, трифторметил, винил,

A - азот или группа C- R^7 ,

где

R^7 - водород, галоген, трифторметил, метокси, метоксидифторид, метил, циано, $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, или вместе с остатком R^1 может образовывать мостик структуры $-*O-CH_2-CH-CH_3$, $-*S-CH_2-CH_2-$, $-*CH_2-CH_2-CH-CH_3$ или $-*O-CH_2-N-R^8$, при этом маркированный знаком * атом связан с атомом углерода группы A,

при этом

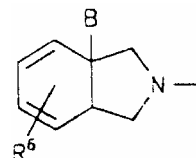
R^8 означает водород или метил,

D - азот или группа C- R^{10} ,

где

R^{10} - водород, фтор, хлор, трифторметил, метокси, метил, или вместе с остатком R^9 может образовывать мостик структуры $-*O-CH_2-$, $-*N(CH_3)-CH_2-$, $-*N(C_2H_5)-CH_2-$, $-*N(C-C_3H_5)-CH_2-$, $-*S-CH_2-$, при этом маркированный знаком * атом связан с атомом углерода группы D,

T - остаток формулы



у которой

B - остаток $-NR^3R^4$ или $-OH$,

в которых

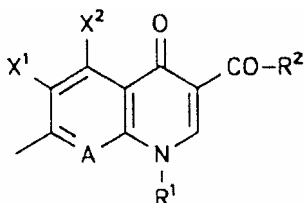
R^3 означает водород или метил,

R^4 означает водород или метил,

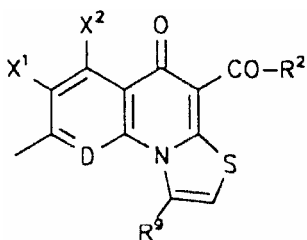
R^6 - водород,

смеси их изомеров или отдельные изомеры, каждый раз в виде гидрата или соли.

В частности предпочитают соединения общей формулы (I), у которых Q - остаток формул



или



в которых

R¹ - алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенный, однозамещенный или двузамещенный фтором, винил, циклопропил, незамещенный или замещенный 1 атомом фтора, фенил, незамещенный, однозамещенный или двузамещенный фтором,

R² - гидроксил, алкоксил с 1-2 атомами углерода, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метокси,

R³ - водород или метил, незамещенный или замещенный 1-3 атомами фтора,

X¹ - фтор,

X² - водород, фтор, amino, метил, винил,

A - азот или группа C-R⁷,

где

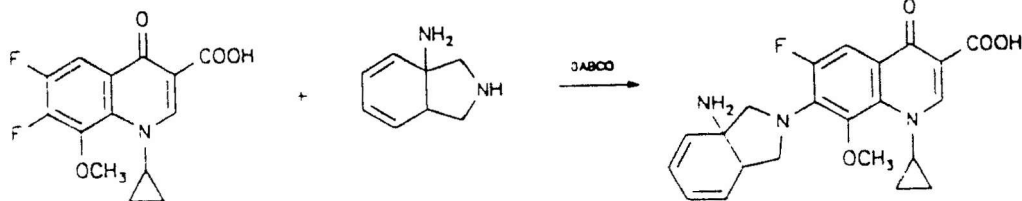
R⁷ - водород, фтор, хлор, бром, трифторметил, метокси, метоксидифторид, метил, циано, CH=CH₂, C≡CH, или вместе с остатком R¹ может образовывать мостик структуры -*O-CH₂-CH-CH₃, или -*O-CH₂-N-R⁸, при этом маркированный знаком * атом связан с атомом углерода группы A,

при этом

R⁸ означает водород или метил,

D - азот или группа C-R¹⁰,

где

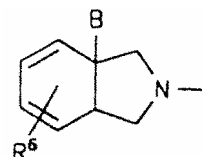


DBACO = 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан

Используемые в качестве исходных соединений соединения формулы (II) известны или их можно получать известными приемами. При необходимости их можно применять в виде рацемиче-

R¹⁰ - водород, фтор, хлор, метокси, или вместе с остатком R⁹ может образовывать мостик структуры -*O-CH₂-, -*N(CH₃)-CH₂-, -*N(C₂H₅)-CH₂-, -*S-CH₂-, при этом маркированный знаком * атом связан с атомом углерода группы D,

T - остаток формулы



в которой

B - amino-группа,

R⁶ - водород,

смеси их изомеров или отдельные изомеры, каждый раз в виде гидрата или соли.

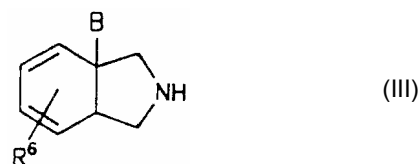
Соединения формулы (I) получают, если соединение формулы (II)

Y-Q (II),

где

Q имеет вышеуказанное значение и

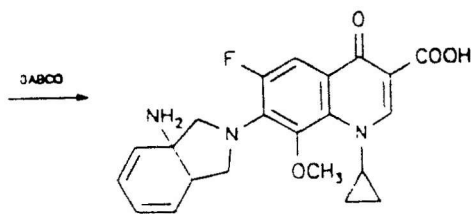
Y - означает удаляемую группу, такую, как, например галоген, в частности фтор или хлор, подвергают взаимодействию с соединениями формулы (III)



где

B и R⁶ имеют вышеуказанное значение, в случае необходимости в присутствии акцепторов кислоты, и снимают защитные группы, если такие имеются.

Если в качестве исходных соединений применяют, например, 6,7-дифтор-1-циклопропил-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хиолинкарбоновую кислоту и 1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-3a-ил-амин, то ход реакции можно изобразить следующей схемой:



ских соединений, а также в виде чистых энантиомеров. В случае недостаточной реакционной способности соединения формулы (II) можно применять также в виде хелатного соединения бора.

Необходимые в качестве исходных соединений бициклические амины формулы (III) новы и поэтому представляют собой дальнейший объект изобретения. Их можно получать приведенными в схеме 1 приемами:

Аддукты по Дилсу-Альдеру формулы 2 или 3 получают путем взаимодействия сложного алкильного эфира 2,5-дигидропирролкарбоновой кислоты формулы 1 с подходящими диенами. Вместо диенов также можно применять подходящие диенсинтоны, такие, как, например, α -пирон. Из соединения формулы 2 путем присоединения брома в среде инертного растворителя и последующего дегидробромирования сильным основанием, таким, как, например, трет.бутилат калия, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен или этил-диизопропиламин можно получать диен формулы 4, который также можно получать из промежуточного продукта формулы 3 путем обработки кислотой. Сложный алкильный эфир диенкарбоновой кислоты формулы 4 гидролизуют с получением карбоновой кислоты, которую путем, например, перегруппировки Гофманна или Курциуса через уретан формулы 5 в качестве промежуточного продукта переводят в амин формулы 6. Далее, уретан формулы 5 путем избирательного алкилирования на атоме азота уретана можно переводить в алкильный уретан формулы 7, в который после избирательного отщепления уретановой группы можно ввести вторую алкильную группу, после чего соединение можно переводить в соединение формулы 8. Пу-

тем восстановления сложного эфира диенкарбоновой кислоты формулы 4 комплексными гидридами через промежуточную стадию 9 можно получить гидроксиметильное соединение формулы 12. Далее, из соединения формулы 12 после активации гидроксильной группы путем, например, перевода в О-тозилат или О-мезилат с последующей нуклеофильной реакцией замещения с аминами или кислотами, которые после этого надо восстановить, через амины формулы 10 можно получать амины формулы 11. Вместо сложного алкильного эфира карбоновой кислоты формулы 1 для синтеза также можно использовать аналогичный 2,5-дигидропиррол-3-карбонитрил, из которого, например, путем реакции Дильса-Альдера с последующим восстановлением можно получать, например, 3а-аминометил-1,2,3,7а-тетра-гидроизоиндол.

Промежуточные продукты соединений 6, 8, 11 и 12 соответствуют общей формуле (III).

1-амино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен также можно получать переводом сложного метилового эфира 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1-карбоксамид-8-карбоновой кислоты путем перегруппировки Гофманна, например, гипохлоритом натрия, гипобромитом натрия или йодозобензолом в сложный метиловый эфир 1-амино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбоновой кислоты с последующим снятием группы для защиты карбамата путем обработки кислотой или основанием.

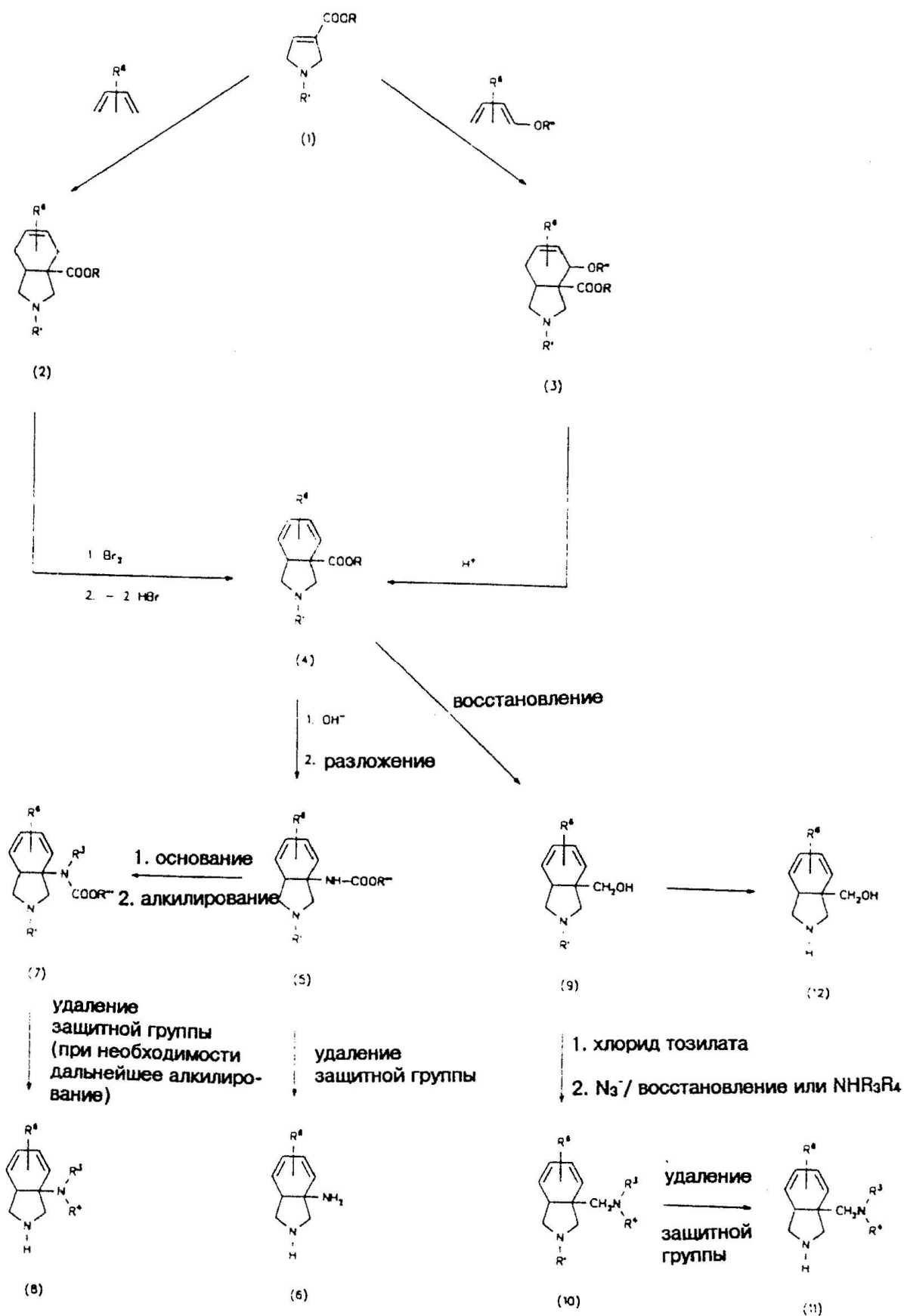


Схема 1: Синтез 3a-замещенных 1,2,3,7a-тетрагидроизоиндолов (R = алкил с 1-3 атомами углерода, R' = бензил, CO-C₁₋₃-алкил, CO₂-C₁₋₃-алкил, R'' = Si(CH₃)₃, CO-CH₃, R''' = C₁₋₄-алкил)

В качестве примеров двуненасыщенных бициклических аминов формулы (III) можно называть:

1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламин, 4-метил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламин, 5-метил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламин, 6-метил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламин, 7-метил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламин, 3а-метиламино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол, 3а-диметиламино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол, 3а-трет.-бутоксикарбониламино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол, 3а-аминометил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол, 3а-метиламино-метил-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол, 3а-диметиламинометил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол, 3а-гидроксид-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол, 3а-гидроксиметил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол.

Чисто энантиомерные исходные соединения формулы (III) можно получать следующими приемами:

1. Рацемические бициклические амины формулы (III) можно подвергать взаимодействию с энантиомерно чистыми кислотами, например карбоновыми кислотами или сульфокислотами, такими, как, например, N-ацетил-L-глутаминовая кислота, N-бензоил-L-анилин, 3-бром-камфора-9-сульфокислота, камфора-3-карбоновая кислота, цис-камфорная кислота, камфора-10-сульфокислота, O,O'-дibenзоилвинная кислота, D- или L-винная кислота, миндальная кислота, α -метоксифенилуксусная кислота, 1-фенил-этансульфокислота, α -фенил-янтарная кислота, с получением смеси диастереомерных солей, которые фракционной кристаллизацией разделяются на диастереомерно чистые соли (см. П. Ньюман, Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds; т. 1), из которых путем обработки гидроокисями щелочных или щелочно-земельных металлов можно выделять энантиомерно чистые амины.

2. Подобным приемом, описанному в вышеприведенном пункте 1, приемом с применением вышеприведенных энантиомерно чистых кислот можно осуществлять рацемическое разделение основных промежуточных соединений (см. схема 1), получающихся при получении рацемических бициклических аминов.

3. Рацемические амины формулы (III), как и приведенные в схеме 1 промежуточные соединения можно подвергать, при необходимости после предыдущего ацилирования, хроматографическому разделению на хиральных носителях (см., например, Г. Блашке, Angew. Chem., 14, 1980).

4. Рацемические амины формулы (III) также путем химического соединения с хиральными остатками ацила можно переводить в диастереомерные смеси, которые перегонкой, кристаллизацией или хроматографией разделяются на диастереомерно чистые производные ацила, из которых путем омыления можно выделять энантиомерно чистые амины. Примерами реагентов для соединения с хиральными остатками ацила являются: α -метокси- α -трифтор-метил-фенил-ацетилхлорид, ментил-изоцианат, D- или L- α -фенил-этил-изоцианат, сложный ментиловый эфир хлормуравьиной кислоты, хлорангидрид камфера-10-сульфокислоты.

5. В течение синтеза бициклических аминов формулы (III) вместо ахиральных защитных групп можно вводить и хиральные защитные группы. Таким образом получают диастереомерные смеси, подвергающиеся разделению. Например, при синтезе промежуточной стадии 4 схемы 1 имеется возможность замещения остатка бензила α -фенил-этиловым остатком с конфигурацией R или S, или замещения спиртового компонента сложного эфира формулы 4 энантиомерно чистым спиртом, например ментолом или пантолактоном.

Взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III), где соединения формулы (III) можно также применять в виде их солей, например, гидрохлоридов, предпочтительно осуществляют в среде разбавителя, такого, как, например, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, трисамид гексаметилоксиформной кислоты, сульфолан, ацетонитрил, вода, спирт, например, метанол, этанол, n-пропанол, изопропанол, простой гликольмономер, простой эфир или пиридин. Можно также применять смеси данных разбавителей.

В качестве акцепторов кислоты можно применять любые стандартные неорганические или органические акцепторы кислоты, предпочтительно гидроокиси и карбонаты щелочных металлов, органические амины и амидины. В качестве особо пригодных веществ можно назвать триэтиламин, 1,4-дизабицикло-[2.2.2]октан, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен или избыточный амин (III).

Температуры реакции можно варьировать в широком диапазоне. В общем работают при температуре 20-200°C, предпочтительно 80-160°C.

Реакцию можно осуществлять при атмосферном давлении, а также при повышенном давлении. В общем работают при давлении примерно 1-100 бар, предпочтительно 1-10 бар.

При осуществлении вышеописанного приема на 1 моль соединения формулы (II) применяют 1-15 моль, предпочтительно 1-5 моль соединения формулы (III).

Свободные аминогруппы можно защищать во время реакции с помощью пригодного защитного остатка для аминогруппы, например, остатка трет.бутоксикарбонила или защитной группы в виде азометина, который по окончании реакции можно опять удалять.

Предлагаемые соединения формулы (I), у которых R² означает CH₂NO₂ или диалкоксикарбонилметил, можно также получать путем взаимодействия соединения формулы (I), у которого R² означает OH, с активатором, например карбонилдиимидазолом, в среде разбавителя, такого, как, например, тетрагидрофуран, дихлорметан или хлороформ, с последующим взаимодействием с СН-ацидным соединением, например нитрометаном или сложным диалкиловым эфиром малоновой кислоты. Это взаимодействие предпочтительно осуществляют в среде растворителя, например тетрагидрофурана, в присутствии основания, такого, как, например, гидрид натрия, карбонат калия, карбонат натрия.

Предлагаемые соединения формулы (I), у которых X₂ означает амино, получают также путем взаимодействия соединений формулы (I), у которых X₂ означает фтор, с аммиаком в среде поляр-

ного растворителя, например диметилсульфоксида, при температуре 50-120°C при атмосферном давлении или нагреванием в автоклаве. Предлагаемые соединения формулы (I), у которых А означает C-ОСН₃, получают также путем взаимодействия соединений формулы (I), у которых А означает C-F, с метилатами щелочного металла, например метилатом натрия, в среде растворителя, такого, как, например, диметилформамид, сложный гликольдиметиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид, трисамид гексаметилфосфорной кислоты или спирты, при температуре 20-150°C. В случае применения низкокипящих растворителей взаимодействие также можно осуществлять в автоклаве под давлением. Добавкой сложных кроновых эфиров, таких, как, например, 15-краун-5 или 18-краун-6 можно ускорить реакцию.

Предлагаемые сложные эфиры получают в результате реакции соответствующей карбоновой кислоты предпочтительно в избыточном спирте в присутствии сильных кислот, таких, как, например, сульфокислота, безводный хлористый водород, метансульфокислота, п-толуолсульфокислота, или кислых ионитов, при температуре примерно 20-180°C, предпочтительно 60-120°C. Полученную при этом воду можно удалять, например, путем азеотропной перегонки с хлороформом, тетрагидрометаном или толуолом.

Получение сложных эфиров преимущественно можно осуществлять путем нагревания соответствующей кислоты вместе с диалкилацеталем диметилформамида в растворителе, например, диметилформамиде.

Переводимые в активные вещества сложные эфиры, например, сложный 5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил-метиловый эфир получают в результате взаимодействия соли щелочного металла соответствующей карбоновой кислоты, которая у атома азота может быть защищена защитной группой, с 4-бромметил- или 4-хлорметил-5-метил-1,3-диоксол-2-оном в растворителе, такого, как, например, диметилформамид, диметилацетамид, N-метил-пирролидон, диметилсульфоксид или тетраметилмочевина, при температуре примерно 0-100°C, предпочтительно 0-50°C.

Кислотно-аддитивные соли предлагаемых соединений получают известными приемами, например растворением в избыточном количестве водной кислоты и осаждением соли смешиваемым с водой органическим растворителем, таким, как, например, метанол, этанол, ацетон, ацетонитрил. Эквивалентные количества соответствующих бетаина и кислоты также можно растворять в воде, с последующей лиофилизацией раствора, или нагревать в воде или спирте, например, простым гликольномометиловом эфире, после чего смесь упаривают досуха или отсасывают выпавшую соль. В качестве фармацевтически приемлемых солей можно применять, например, соли соляной кислоты, серной кислоты, уксусной кислоты, гликолевой кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты, 2-оксиглутаровой кислоты, метансульфокислоты, 4-толуолсульфокислоты, галактуроновой кислоты, глюкуроновой кислоты, 5-оксотетрагидрофуран-2-

карбоновой кислоты, эмбоновой кислоты, глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты.

Соли щелочных или щелочно-земельных металлов предлагаемых карбоновых кислот получают, например, путем растворения соответствующего бетаина в избыточном количестве щелочного или щелочно-земельного раствора, фильтрации нерастворившегося бетаина и упаривания филтратата досуха. Фармацевтически приемлемыми являются соли натрия, калия или кальция. Путем взаимодействия соли щелочных или щелочно-земельных металлов с пригодной солью серебра как, например, нитратом серебра, получают соответствующие соли серебра.

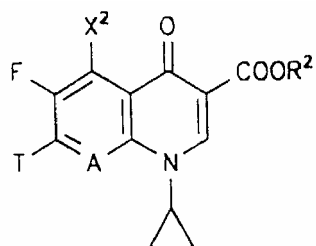
Кроме приведенных в примерах активных веществ можно получать и нижеследующие активные вещества, а также указанные в таблицах активные вещества, при этом все активные вещества могут иметься в виде рацематов или энантимерно чистых соединений, смесей диастереомеров или диастереомерно чистых соединений.

8-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-7-фтор-5-оксо-9,1-(эпоксиметано)-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбоновая кислота, 7-фтор-8-(3а-метиламино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-5-оксо-9,1-(эпоксиметано)-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбоновая кислота, 8-(3а-аминометил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-7-фтор-5-оксо-9,1-(эпоксиметано)-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбоновая кислота, 7-фтор-8-(3а-метиламинотметил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-5-оксо-9,1-(эпоксиметано)-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбоновая кислота, 8-(3а-аминометил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-7-фтор-5-оксо-9,1-[(N-метилимино)метано]-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбоновая кислота, 7-фтор-8-(3а-метиламино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-5-оксо-9,1-[(N-метилимино)метано]-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбоновая кислота, 8-(3а-аминометил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-7-фтор-5-оксо-9,1-[(N-метилимино)метано]-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбоновая кислота, 7-фтор-8-(3а-метиламинометил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-5-оксо-9,1-[(N-метилимино)метано]-5Н-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбоновая кислота, 10-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-9-фтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-пиридо[1,2,3-d,e]-[1,3,4]бензоксадиазин-6-карбоновая кислота, 9-фтор-3-метил-10-(3а-метиламино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-пиридо[1,2,3-d,e]-[1,3,4]бензоксадиазин-6-карбоновая кислота, 10-(3а-аминометил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-9-фтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-пиридо[1,2,3-d,e]-[1,3,4]бензоксадиазин-6-карбоновая кислота, 8-амино-10-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-9-фтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-пиридо[1,2,3-d,e]-[1,3,4]бензоксадиазин-6-карбоновая кислота, 10-(3а-диметиламинотметил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-9-фтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-пиридо[1,2,3-d,e]-[1,3,4]бензоксадиазин-6-карбоновая кислота, 9-фтор-3-метил-10-(3а-метиламино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-пиридо[1,2,3-d,e]-[1,4]бензоксазидин-6-карбоновая кислота, 10-(3а-аминометил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-9-фтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-пиридо[1,2,3-

d,e][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, 8-амино-10-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-9-фтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-пиридо[1,2,3-d,e][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, 10-(3а-амино-5-метил-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-9-фтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-пиридо[1,2,3-d,e][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-6-фтор-4-оксо-4Н-[1,3]-тиацето[3,2-а]хинолин-3-карбоновая кислота, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-6-фтор-1-метил-4-оксо-4Н-[1,3]-тиацето[3,2-а]хинолин-3-карбоновая кислота, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-6-фтор-1-фторметил-4-оксо-4Н-[1,3]-тиацето[3,2-а]хинолин-3-карбоновая кислота, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-3-нитроацетил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-8-метокси-

3-нитроацетил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6,8-дифтор-3-нитроацетил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-8-хлор-6-фтор-3-нитроацетил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-3-(диэтоксикарбонил)ацетил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-3-(диэтоксикарбонил)ацетил-6-фтор-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-3-(диэтоксикарбонил)ацетил-6,8-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин, 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-8-хлор-1-циклопропил-3-(диэтоксикарбонил)ацетил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин.

Таблица 1

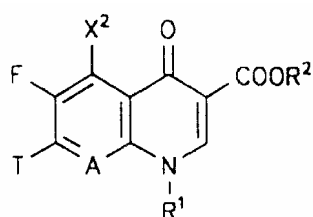


T*	A	X ²	R ²
T ^I	C-H	H	H
T ^I	C-F	H	H
T ^I	C-Cl	H	H
T ^I	C-CH ₃	H	H
T ^I	C-OCH ₃	H	H
T ^I	N	H	H
T ^I	C-F	F	H
T ^I	C-F	NH ₂	H
T ^I	C-F	H	C ₂ H ₅
T ^I	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^I	C-C≡CH	H	H
T ^I	C-CH=CH ₂	H	H
T ^I	C-OCHF ₂	H	H
T ^I	C-CF ₃	H	H
T ^{II}	C-CH ₃	F	H
T ^{II}	C-CF ₃	NH ₂	H
T ^{II}	C-OCH ₃	H	C ₂ H ₅

*) T^I = 3а-аминометил-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-2-ил

T^{II} = 3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-2-ил

Таблица 2

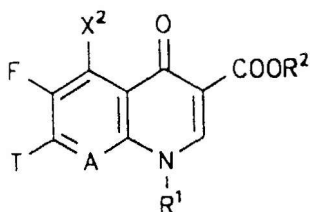


T*	A	X ²	R ¹	R ²
T ^I	C-H	H	C(CH ₃) ₃	H
T ^{II}	N	H	C(CH ₃) ₃	H
T ^I	N	H	C(CH ₃) ₃	H
T ^{II}	N	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H
T ^{II}	C-F	H	C(CH ₃) ₃	H
T ^I	C-H	H	фтор-трет.-бутил	H
T ^{II}	C-H	H	фтор-трет.-бутил	C ₂ H ₅
T ^I	N	H	фтор-трет.-бутил	H
T ^{II}	N	H	фтор-трет.-бутил	H
T ^{II}	C-OCH ₃	H	фтор-трет.-бутил	H
T ^I	C-H	H	2,4-дифторфенил	H
T ^{II}	C-H	H	2,4-дифторфенил	H
T ^I	C-F	H	2,4-дифторфенил	H
T ^{II}	C-F	H	2,4-дифторфенил	H
T ^I	N	H	2,4-дифторфенил	H
T ^{II}	N	H	2,4-дифторфенил	H
T ^{II}	N	H	2,4-дифторфенил	C ₂ H ₅

*) T^I = 3a-аминометил-1,2,3,7a-тетрагидроизоиндол-2-ил

T^{II} = 3a-амино-1,2,3,7a-тетрагидроизоиндол-2-ил

Таблица 3

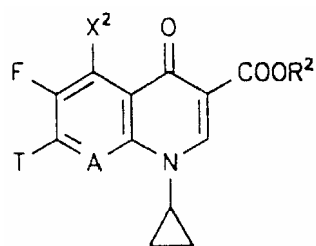


T*	A	X ²	R ¹	R ²
T ^I	C-H	H	бицикло[1.1.1]пент-1-ил	H
T ^{II}	C-H	H	бицикло[1.1.1]пент-1-ил	H
T ^I	N	H	бицикло[1.1.1]пент-1-ил	H
T ^{II}	N	CH ₃	бицикло[1.1.1]пент-1-ил	H
T ^I	C-F	H	бицикло[1.1.1]пент-1-ил	H
T ^{II}	C-F	H	бицикло[1.1.1]пент-1-ил	H
T ^I	C-OCH ₃	H	бицикло[1.1.1]пент-1-ил	H
T ^{II}	C-OCH ₃	H	бицикло[1.1.1]пент-1-ил	H
T ^I	C-H	H	3-оксетанил	H
T ^{II}	C-H	H	3-оксетанил	H
T ^I	N	H	3-оксетанил	H
T ^{II}	N	H	3-оксетанил	H
T ^I	C-F	H	3-оксетанил	H
T ^{II}	C-F	H	3-оксетанил	H
T ^I	C-OCH ₃	H	3-оксетанил	H
T ^{II}	C-OCH ₃	H	3-оксетанил	H
T ^{II}	C-H	H	4-фторфенил	C ₂ H ₅

*) T^I = 3a-аминометил-1,2,3,7a-тетрагидроизоиндол-2-ил

T^{II} = 3a-амино-1,2,3,7a-тетрагидроизоиндол-2-ил

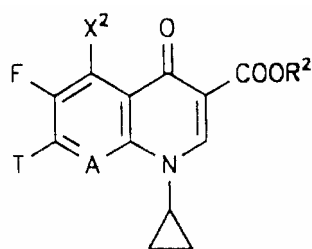
Таблица 4



T*	A	X ²	R ²
T ^{III}	C-H	H	H
T ^{IV}	C-H	H	H
T ^{III}	C-F	H	H
T ^{IV}	C-F	H	H
T ^{III}	C-Cl	H	H
T ^{IV}	C-Cl	H	H
T ^{III}	C-OCH ₃	H	H
T ^{IV}	C-OCH ₃	H	H
T ^{III}	C-CHF ₂	H	H
T ^{IV}	C-CHF ₂	H	H
T ^{III}	C-CF ₃	H	H
T ^{IV}	C-CF ₃	H	H
T ^{III}	C-CH ₃	H	H
T ^{IV}	C-CH ₃	H	H
T ^{III}	C-CH=CH ₂	H	H
T ^{IV}	C-CH=CH ₂	H	H
T ^{III}	C-C≡CH	H	H
T ^{IV}	C-C≡CH	H	H

*) T^{III} = 3а-метиламино-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-2-ил
 T^{IV} = 3а-диметиламино-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-2-ил

Таблица 5

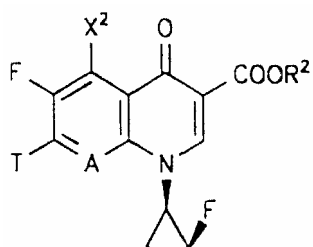


T*	A	X ²	R ²
T ^{III}	C-F	NH ₂	H
T ^{IV}	C-F	NH ₂	H
T ^{III}	C-F	F	H
T ^{IV}	C-F	F	H
T ^{III}	N	H	H
T ^{IV}	N	H	H
T ^{III}	C-OCH ₃	H	C ₂ H ₅
T ^{IV}	C-OCH ₃	H	C ₂ H ₅
T ^{III}	C-OCH ₃	H	(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил
T ^{IV}	C-OCH ₃	H	(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил
T ^I	C-OCH ₃	H	(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил
T ^{II}	C-OCH ₃	H	(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил
T ^{III}	N	CH ₃	H
T ^{IV}	N	CH ₃	H

T*	A	X ²	R ²
T ^I	C-H	CH ₃	H
T ^{II}	C-H	CH ₃	H
T ^{III}	C-H	CH ₃	H
T ^{IV}	C-H	CH ₃	H

*) T^I = 3а-аминометил-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-2-ил
 T^{II} = 3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-2-ил
 T^{III} = 3а-метиламино-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-2-ил
 T^{IV} = 3а-диметиламино-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-2-ил

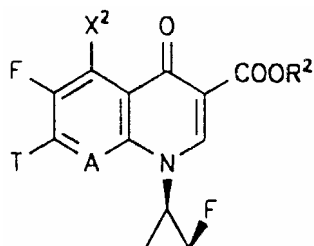
Таблица 6



T*	A	X ²	R ²
T ^I	C-H	H	H
T ^I	C-F	H	H
T ^I	C-Cl	H	H
T ^I	C-CH ₃	H	H
T ^I	C-OCH ₃	H	H
T ^I	N	H	H
T ^I	C-F	F	H
T ^I	C-F	NH ₂	H
T ^I	C-F	H	C ₂ H ₅
T ^I	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^{II}	C-H	H	H
T ^{II}	C-F	H	H
T ^{II}	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^{II}	C-CH ₃	H	H
T ^{II}	C-OCH ₃	H	H
T ^{II}	N	H	H
T ^{II}	C-F	F	H

*) T^I = 3а-аминометил-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-2-ил
 T^{II} = 3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидроизоиндол-2-ил

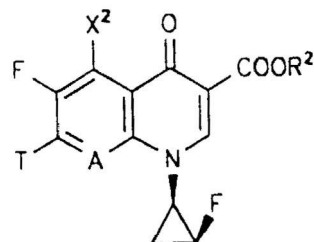
Таблица 7



T*	A	X ²	R ²
T ^{III}	C-H	H	H
T ^{III}	C-F	H	H
T ^{III}	C-Cl	H	H
T ^{III}	C-CH ₃	H	H
T ^{III}	C-OCH ₃	H	H
T ^{III}	N	H	H
T ^{III}	C-F	F	H
T ^{III}	C-F	NH ₂	H
T ^{III}	C-F	H	C ₂ H ₅
T ^{III}	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^{IV}	C-H	H	H
T ^{IV}	C-F	H	H
T ^{IV}	C-Cl	H	H
T ^{IV}	C-CH ₃	H	H
T ^{IV}	C-OCH ₃	H	H
T ^{IV}	N	H	H
T ^{IV}	C-F	F	H

*) T^{III} = 3a-метиламино-1,2,3,7a-тетрагидроизоиндол-2-ил
 T^{IV} = 3a-диметиламино-1,2,3,7a-тетрагидроизоиндол-2-ил

Таблица 8



T*	A	X ²	R ²
T ^V	C-H	H	H
T ^V	C-F	H	H
T ^V	C-Cl	H	H
T ^V	C-CH ₃	H	H
T ^V	C-OCH ₃	H	H
T ^V	N	H	H
T ^V	C-F	F	H
T ^V	C-F	NH ₂	H
T ^V	C-F	H	C ₂ H ₅
T ^V	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^{VI}	C-H	H	H
T ^{VI}	C-F	H	H
T ^{VI}	C-Cl	H	H
T ^{VI}	C-CH ₃	H	H
T ^{VI}	C-OCH ₃	H	H
T ^{VI}	N	H	H
T ^{VI}	C-F	F	H

*) T^V = 3a-метиламинометил-1,2,3,7a-тетрагидроизоиндол-2-ил
 T^{VI} = 3a-этиламинометил-1,2,3,7a-тетрагидроизоиндол-2-ил

Предлагаемые соединения проявляют высокую антибиотическую активность и при незначительной токсичности обладают широким антибактериальным спектром против грамположительных и грамотрицательных бактерий, в частности против бактерий, резистентных к различным антибиотическим средствам, таким, как, например, пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, сульфонамиды, тетрациклины, а также против торговых хинолонов. Предлагаемые соединения отличаются, в частности, тем, что по сравнению с соединениями уровня техники они проявляют уменьшенное взаимодействие с дезоксирибонуклеиновой кислотой млекопитающих.

Благодаря этим ценным свойствам соединения могут применяться в качестве химиотерапевтических активных начал в медицине и ветеринарии, а также для консервирования неорганических и органических материалов, таких, как, например, полимеры, смазочные вещества, краски, волокна, кожа, бумага и древесина, продовольственные продукты и вода.

Предлагаемые соединения проявляют активность против очень широкого спектра микроорганизмов. С их помощью можно бороться с грамположительными и грамотрицательными бактериями и бактериоподобными микроорганизмами, а также с заболеваниями, вызванными этими возбудителями.

Предлагаемые соединения отличаются усиленной активностью в отношении неактивных бактерий. В случае неактивных бактерий, т.е. у которых не наблюдается роста, соединения проявляют хорошую бактерицидную активность. Это относится не только к применяемому количеству, но и к темпу умерщвления. Такие результаты наблюдаются у грамположительных и грамотрицательных бактерий, в частности у *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*.

Предлагаемые соединения особенно активны против типичных и атипичных микобактерий и *Helicobacter pylori*, а также против бактериоподобных микроорганизмов, таких, как, например, микоплазмы и риккетсии. Благодаря этому они особенно пригодны в медицине и ветеринарии для профилактики и химиотерапии местных и системных инфекций, вызываемых этими возбудителями.

Кроме того, соединения особенно пригодны для борьбы с протозоозами и гельминтозами.

Соединения по изобретению можно применять в разных фармацевтических препаратах. Предпочтительными фармацевтическими препаратами являются таблетки, драже, капсулы, пилюли, гранулы, суппозитории, растворы, суспензии, эмульсии, пасты, мази, гели, кремы, лосьоны, пудры и аэрозоли.

Соединения по изобретению могут также соединяться с производными β -лактама, такими, как, например, цефалоспорины или пены, через ковалентные связи с получением так называемых производных двойного действия.

Исходя из вышеприведенных данных, дальнейшим объектом изобретения является фармацевтическая композиция с антибактериальной активностью, содержащая кроме по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя соединения вышеуказанной общей формулы (I), смесь его изомеров или отдельный изомер, каждый раз в виде гидрата или соли, в эффективном количестве.

В нижеследующих табл. 9 и 10 приведены минимальные концентрации торможения (МКТ) в качестве меры антибактериальной активности, и значения ID_{50} (ID - ингибирующая доза) в качестве меры взаимодействия соединения с дезоксирибонуклеиновой кислотой млекопитающих для соединений по изобретению, а также для соединений по уровню техники (европейский патент № 520240). Эти данные доказывают, что соединения по изобретению при высокой антибактериальной активности проявляют значительно уменьшенное взаимодействие с дезоксирибонуклеиновой кислотой млекопитающих.

Минимальные концентрации торможения (МКТ) определяют путем метода серийного разбавления на агаре Изо-Сенситест. Для каждого испытуемого вещества готовят ряд агаровых пластинок, содержащих при двойном разбавлении уменьшающиеся концентрации активного вещества. Агаровые пластинки прививают с помощью многоточечного инокулятора фирмы Денлей. Для прививки применяют выращиваемые в течение ночи культуры возбудителей, которые сначала разбавляют так, чтобы каждая точка прививки содержала около 10^4 образующих колонию частиц. Привитые агаровые пластинки инкубируют при температуре $37^{\circ}C$, и примерно через 20 часов определяют рост микробов. Значение минимальных концентраций торможения (мкг/мл) дает самую низкую концентрацию активного вещества, при которой невооруженным глазом нельзя обнаружить рост микробов.

Под ID_{50} подразумевается концентрация вещества, ингибирующая синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты в клетках из яичников китайского хомяка на 50%. Это значение определяют после инкубации соответствующих веществ в уменьшающих разбавлениях в течение определенного срока. Для получения значений фторфотометрическими методами определяют синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты в клетках яичников китайского хомяка по сравнению с контрольными пробами.

Таблица 9

Значения минимальных концентраций торможения (мкг/мл) и значения ИД₅₀ соединений по изобретению

Тест-штамм	Соединение примера №				
	2	3	4	8	9
E. coli Neumann	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015
Staph. aureus 133	0,06	≤0,015	≤0,015	0,03	0,06
Staph. aureus ICB 25701	2	0,25	0,5	0,5	8
Ps. aeruginosa Walter	1	0,5	0,5	0,5	1
Bac. fragilis ES 25	1	0,125	2	0,5	4
ИД ₅₀ (мкг/мл)	32	32	>64	16	32

Таблица 10

Значения минимальных концентраций торможения (мкг/мл) и значения ИД₅₀ известных активных начал аналогичной формулы и с аналогичной активностью, описанных в EP № 520240

Тест-штамм	Соединения из EP 520240		
	сравн. соед. 1	сравн. соед. 2	сравн. соед. 3
E. coli Neumann	0,015	0,015	0,015
Staph. aureus 133	0,015	0,015	0,015
Staph. aureus ICB 25701	0,06	0,015	0,015
Ps. aeruginosa Walter	0,5	1	0,5
Bac. fragilis ES 25	0,5	0,25	0,125
ИД ₅₀ (мкг/мл)	0,015	0,1	0,1

Сравнительное соединение 1: 7-(4-амино-7-метил-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота

Сравнительное соединение 2: 7-(4-амино-7-метил-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота

Сравнительное соединение 3: 7-(4-амино-7-метил-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-изоиндол-2-ил)-8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота

Нижеследующий пример поясняет получение соединений формулы (III), являющих исходными соединениями для получения активных начал формулы (I).

Пример А

А.

Сложный этиловый эфир 8-бензил-8-азабицикло[4.3.0]нон-3-ен-1-карбоновой кислоты (= сложный этиловый эфир 2-бензил-1,2,3,4,7,7а-гексагидро-изоиндол-3а-карбоновой кислоты)

231 г (1 моль) сложного этилового эфира 1-бензил-2,5-дигидропиррол-3-карбоновой кислоты и 10 г 4-трет.-бутилбренцкатехина растворяют в 1500 мл толуола, в автоклав добавляют азот до давления 20 бар, после чего в автоклав подают 350 г 1,3-бутадиена. Нагревают до температуры 120°C в течение 3 дней, после чего охлаждают и давление сбрасывают до атмосферного. Раствор сгущают и перегоняют.

Выход: 264,9 г (87,6% теории)

Температура кипения: 127-141°C/0,1 мбар

Чистота продукта (по газовой хроматографии): 94%

Б.

1-сложный этиловый эфир-8-сложный метиловый эфир 8-азабицикло-[4.3.0]нон-3-ен-1,8-дикарбоновой кислоты (= 3а-сложный этиловый эфир-2-сложный метиловый эфир 1,2,3,4,7,7а-гексагидро-изоиндол-2,3а-дикарбоновой кислоты)

16,4 г (57,5 ммоль) 94%-ного сложного этилового эфира 8-бензил-8-азабицикло[4.3.0]нон-3-ен-

1-карбоновой кислоты растворяют в 130 мл абсолютного хлороформа, добавляют 7,5 г карбоната натрия, после чего каплями добавляют 12 г (0,12 моль) сложного метилового эфира хлормуравьиной кислоты. Нагревают с обратным холодильником в течение ночи, отсасывают соли, фильтрат сгущают и остаток перегоняют.

Выход: 14,4 г (90% теории)

Температура кипения: 122-126°C/0,2 мбар

Чистота продукта (по газовой хроматографии): 91%

В.

1-сложный этиловый эфир-8-сложный метиловый эфир 8-азабицикло[4.3.0]нон-2,4-диен-1,8-дикарбоновой кислоты (= 3а-сложный этиловый эфир-2-сложный метиловый эфир 1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2,3а-дикарбоновой кислоты)

К 46 г (0,17 моль) 94%-ного 1-сложного этилового эфира-8-сложного метилового эфира 8-азабицикло[4.3.0]нон-3-ен-1,8-дикарбоновой кислоты в 200 мл абсолютного хлороформа каплями с охлаждением в водяной ванне добавляют 30 г карбоната натрия, после чего каплями добавляют 12 г (0,187 моль) брома и перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Сгущают, подают в 1 л абсолютного толуола и добавляют 61 г (0,4 моль) 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен. Нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов, после охлаждения декантируют с выпавших кристаллов, раствор промывают водой, сушат над сульфатом магния, сгущают и перегоняют.

Выход: 22,3 г (50% теории)
Температура кипения: 125-135°C/0,15 мбар
Чистота продукта (по газовой хроматографии): 95,5%

Г.

8-сложный метиловый эфир 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбоновой кислоты (= 2-сложный метиловый эфир 1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2,3а-дикарбоновой кислоты)

1. 22 г (83,6 ммоль) 95,5%-ного 1-сложного этилового эфира-8-сложного метилового эфира 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбоновой кислоты вместе с 3,7 г (92,5 ммоль) гидроокиси натрия в 60 мл метанола нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Раствор сгущают, подают в 40 мл воды и однократно экстрагируют трет.-бутилметиловым эфиром. Водный раствор подкисляют 8 мл концентрированной соляной кислоты и многократно экстрагируют хлористым метилом. После сушки над сульфатом магния сгущают.

Выход: 20,9 г в виде масла

2. К 170 г (0,61 моль) 90%-ного (по газовой хроматографии) 1-сложного этилового эфира-8-сложного метилового эфира 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбоновой кислоты в 300 мл тетрагидрофурана каплями при комнатной температуре добавляют 32 г (0,76 моль) LiOH·H₂O в 300 мл воды и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Тетрагидрофуран отгоняют, водный раствор однократно экстрагируют трет.-бутилметиловым эфиром, после этого подкисляют концентрированной соляной кислотой и многократно экстрагируют дихлорметаном. Органический раствор сушат над сульфатом магния, сгущают, а кристаллизующий раствор перекристаллизуют из толуола.

Выход: 115 г (84,5% теории)

Точка плавления: 107-110°C

Д.

Сложный метиловый эфир 1-метоксикарбониламино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбоновой кислоты (= сложный метиловый эфир 3а-метоксикарбониламино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-карбоновой кислоты)

20,9 г сырого 8-сложного метилового эфира 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбоновой кислоты с 9,6 г (92 ммоль) триэтиламина, 26 г (107 ммоль) дифенилфосфорилацида и 5 г метанола в 300 мл абсолютного толуола в течение ночи нагревают с обратным холодильником. Раствор промывают водой, сушат над сульфатом магния и сгущают. Продукт используется в сыром состоянии.

Выход: 20 г

Е.

1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламин (= 1-амино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен)

20 г сырого сложного метилового эфира 1-метоксикарбониламино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбоновой кислоты с 75 г (0,235 моль) Ba(OH)₂·8H₂O в 250 мл воды нагревают в течение ночи с обратным холодильником. Карбонат бария отсасывают, фильтрат сгущают, а солевые остатки трижды кипятят 1,4-диоксаном. Диоксановые растворы сгущают, остаток перегоняют.

Выход: 5 г (43,9% теории в пересчете на стадию Г)

Температура кипения: 65°C/0,2 мбар

Ж.

8-сложный метиловый эфир (1S,6S)-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбоновой кислоты (= 2-сложный метиловый эфир (3аS,7аS)-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2,3а-дикарбоновой кислоты)

Разделение энантиомеров, метод 1: 100 г (0,448 моль) 8-сложного метилового эфира 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбоновой кислоты растворяют в смеси 750 мл сложного диизопропилового эфира с 750 мл тетрагидрофурана и добавляют 27 г (0,223 моль) R-(+)-1-фенилэтиламина. Перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, кристаллы отсасывают, промывают и сушат на воздухе.

Выход: 57 г соли

[α]_D=+156° (с=1,2, метанол)

Кристаллы перекристаллизуют из 600 мл изопропанола.

Выход: 41 г (53,4% теории)

[α]_D=+197° (с=1,1, метанол)

Разделение энантиомеров, метод 2: 199 г (0,892 моль) 8-сложного метилового эфира 8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбоновой кислоты растворяют в смеси 800 мл сложного диизопропилового эфира с 600 мл тетрагидрофурана и добавляют 54 г (0,446 моль) S-(-)-1-фенилэтиламина. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, выпавшие кристаллы отсасывают, а выделенную соль перекристаллизуют из 1 л изопропанола.

Выход: 65,5 г (42,6% теории)

[α]_D=-205,4° (с=0,97, метанол)

Объединенные маточные растворы сгущают, а остаток подают в 1 л простого трет.-бутилметилового эфира. Раствор экстрагируют со смесью 30 г концентрированной сульфокислоты с 200 мл ледяной воды, а водную фазу реэкстрагируют простым трет.-бутилметиловым эфиром. Объединенные растворы простого трет.-бутилметилового эфира сушат над сульфатом магния и сгущают.

Выход: 170,4 г

Этот обогащенный 8-сложный метиловый эфир (+)-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбоновой кислоты растворяют в смесь 800 мл простого диизопропилового эфира с 600 мл тетрагидрофурана и добавляют 55 г R-(+)-1-фенилэтиламина. Соль отсасывают, промывают смесью тетрагидрофурана с простым диизопропиловым эфиром и сушат на воздухе.

Выход: 141 г (91,8% теории)

[α]_D=+161,1° (с=1,928, метанол)

Соль дважды перекристаллизуют из смеси изопропанола с простым диизопропиловым эфиром в соотношении 4:1.

Выход: 112,5 г

[α]_D=+215,7° (с=1,1, метанол)

Освобождение кислоты: 17 г (49,3 ммоль) полученных кристаллов суспендируют в 100 мл ледяной воды и подкисляют 3 мл концентрированной сульфокислоты. Трижды экстрагируют, каждый раз с применением 100 мл простого трет.-

бутилметилового эфира, органические фазы сушат над сульфатом магния и сгущают.

Выход сырого продукта: 13,2 г

Температура плавления: 79-81°C (из простого диизопропилового эфира)

$[\alpha]_D^{25} = +254^\circ$ ($c=0,85$, дихлорметан)

З.

Сложный метиловый эфир (1S,6R)-1-метоксикарбониламино-8-азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбоновой кислоты (= сложный метиловый эфир (3aS,7aR)-3а-метоксикарбониламино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-карбоновой кислоты)

Аналогично стадии Д 13 г сырого 8-сложного метилового эфира (1S,6S)-8-азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбоновой кислоты подвергают взаимодействию с 5 г (50 ммоль) триэтиламина, 3,2 г метанола и 13,7 г (55 ммоль) дифенилфосфориацета в 160 мл абсолютного толуола и соответственно обрабатывают.

Выход сырого продукта: 11,2 г

И.

(3aS,7aR)-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламин (= (1S,6R)-1-амино-8-аза-бицикло[4.3.0]нона-2,4-диен)

Аналогично стадии Е 11 г сырого сложного метилового эфира (1S,6R)-1-метоксикарбониламино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбоновой кислоты с 42 г $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ в 150 мл воды подвергают омылению и соответственно обрабатывают.

Выход: 3 г (44,6% теории в пересчете на стадию Ж)

Температура кипения: 70°C /0,1 мбар

$[\alpha]_D^{25} = +235,9^\circ$ ($c=1,14$, метанол)

И.

8-метиловый эфир (1R,6R)-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбоновой кислоты (= 2-сложный метиловый эфир (3aR,7aR)-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2,3а-дикарбоновой кислоты)

Аналогично стадии Ж (метод 1) разделение рацемата осуществляют при помощи S-(-)-фенилэтиламина с получением 8-сложного метилового эфира (1R,6R)-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбоновой кислоты.

$[\alpha]_D^{25} = -233,6^\circ$ ($c=0,6$, дихлорметан)

К.

Сложный метиловый эфир (1R,6R)-1-метоксикарбониламино-8-азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбоновой кислоты (= сложный метиловый эфир (3aR,7aS)-3а-метоксикарбониламино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-карбоновой кислоты)

Продукт стадии Й реагируют аналогично стадии З с получением сложного метилового эфира (1R,6S)-1-метоксикарбониламино-8-азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбоновой кислоты, который применяют в сыром состоянии.

Л.

(3aR,7aS)-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламин (= (1R,6S)-1-амино-8-аза-бицикло[4.3.0]нона-2,4-диен)

Полученный на стадии К продукт реагируют приемом, аналогичным стадии Е.

$[\alpha]_D^{25} = -224^\circ$ ($c=0,8$, метанол)

М.

Сложный метиловый эфир 8-азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен-1-карбоксамид-8-карбоновой кислоты (= сложный метиловый эфир 1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-карбоксамид-2-карбоновой кислоты)

В 4,5 г (20 ммоль) 8-сложного метилового эфира 8-азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен-1,8-дикарбоновой кислоты в 20 мл абсолютного дихлорметана подают 2,2 г (22 ммоль) триэтиламина. Охлаждают до температуры -20°C, каплями добавляют 2,6 г (25 ммоль) сложного этилового эфира хлормуравьиной кислоты и перемешивают в течение 1 часа при температуре -20°C. После этого при той же температуре каплями добавляют 20 мл 25%-ного водного раствора аммиака, дают нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. Многократно экстрагируют дихлорметаном, сушат над сульфатом магния и сгущают. Продукт выкристаллизуется.

Выход сырого продукта: 4,4 г (99% теории)

Температура плавления: 117-120°C (из толуола)

Н.

Сложный метиловый эфир 1-амино-8-азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбоновой кислоты (= сложный метиловый эфир 3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-карбоновой кислоты)

4,3 г (19,4 ммоль) сложного метилового эфира 8-азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен-1-карбоксамид-8-карбоновой кислоты с 7,9 г (20,2 ммоль) l-окси-l-тозил-оксидбензола в 100 мл абсолютного ацетонитрила нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов. Раствор сгущают, подают в 100 мл хлороформа, промывают 15%-ным раствором гидроксида калия, сушат над сульфатом магния, сгущают и перегоняют в высоком вакууме.

Выход: 1,5 г (40% теории)

Температура кипения: 122-125°C/0,07 мбар

О.

1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламин (= 1-амино-8-аза-бицикло[4.3.0]нона-2,4-диен)

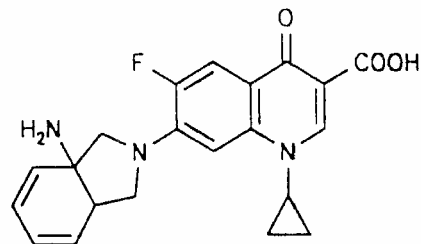
Аналогично стадии Е 1,4 г (7,2 ммоль) сложного метилового эфира 1-амино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбоновой кислоты с 4 г $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ в 20 мл воды подвергают омылению и соответственно обрабатывают.

Выход: 0,6 г (61% теории)

Температура кипения: 65°C/0,1 мбар

Следующие примеры поясняют получение активных начал общей формулы (I).

Пример 1



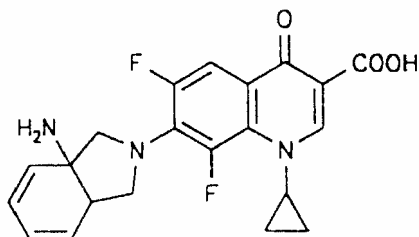
265 мг (1 ммоль) 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты вместе со смесью 4 мл ацетонитрила и 2 мл диметилформамида с 170 мг (1,5 ммоль) 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана и 150 мг (1,1 ммоль) 1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламина нагре-

вают с обратным холодильником в течение 1 часа. Выпавший осадок отсасывают, промывают 30 мл воды и сушат.

Выход: 288 мг (75,6% теории) 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Точка плавления: 272-274°C (разложение)

Пример 2

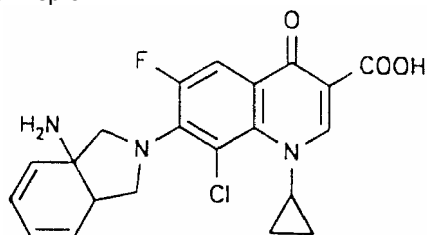


Аналогично примеру 1 с применением 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 85% теории

Температура плавления: 232-233°C (разложение)

Пример 3

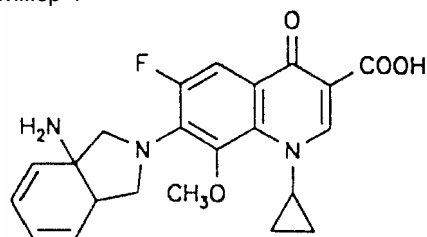


Аналогично примеру 1 с применением 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 58% теории

Температура плавления: 179-182°C (разложение)

Пример 4



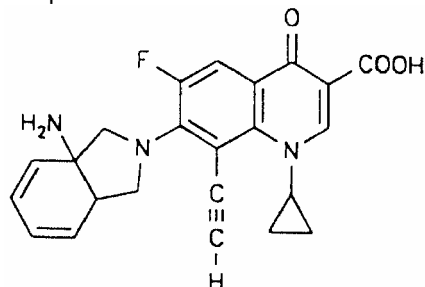
295 мг (1 ммоль) 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в смеси 4 мл ацетонитрила и 2 мл диметилформамида с 330 мг (2,4 ммоль) 1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламина нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь сгущают и остаток перемешивают с 40 мл воды. Медленно выпадающий осадок отсасывают, промывают водой и сушат при температуре 60°C в высоком вакууме.

Выход: 175 мг (43% теории) 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопроп-

ил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Температура плавления: 195-196°C (разложение)

Пример 5

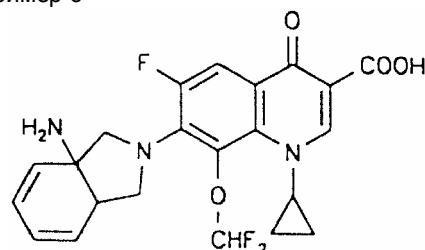


289 мг (1 ммоль) 1-циклопропил-8-этинил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в смеси 4 мл ацетонитрила и 2 мл диметилформамида с 170 мг (1,5 ммоль) 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана и 150 мг (1,1 ммоль) 1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламина нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь сгущают и остаток перемешивают с водой (pH=8), после чего добавкой концентрированной кислоты pH доводят до 7. Выпавший осадок отсасывают, промывают водой и сушат.

Выход: 382 мг (94% теории) 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-8-этинил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Температура плавления: 176-177°C (разложение)

Пример 6

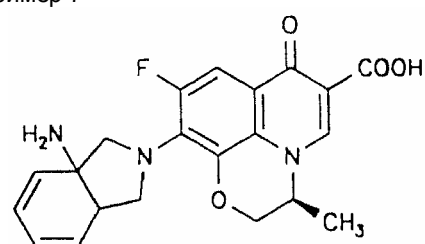


Аналогично примеру 5 с применением 1-циклопропил-8-дифторметокси-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-8-дифторметокси-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 66% теории

Температура плавления: 215-217°C (разложение)

Пример 7



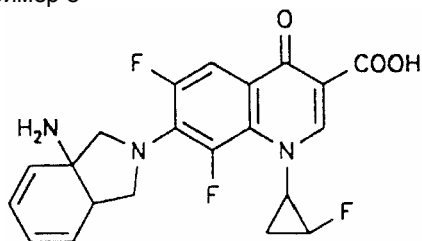
Аналогично примеру 1 с применением (S)-9,10-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3-*d,e*][1,4]бензоксаин-6-карбоновой кислоты получают 10-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-9-фтор-2,3-дигидро-

3(S)-метил-7-оксо-7Н-пиrido[1,2,3-d,e][1,4]бенз-оксаин-6-карбоновую кислоту.

Выход: 45% теории

Температура плавления: 242-243°C (разложение)

Пример 8

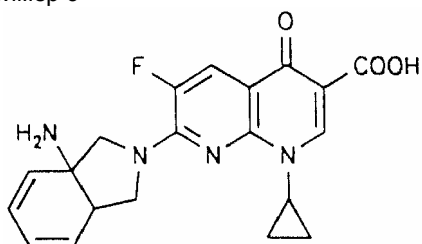


Аналогично примеру 1 с применением рацемического 6,7,8-трифтор-1-(цис-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-6,8-дифтор-1-(цис-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 66% теории

Температура плавления: 210-211°C (разложение)

Пример 9

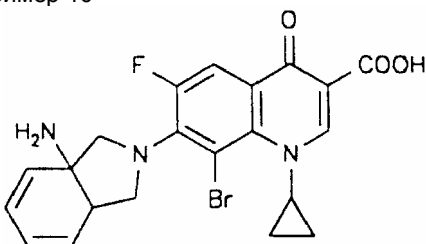


К 283 мг (1 ммоль) 7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты в 6 мл ацетонитрила при температуре 25°C добавляют 270 мг (2 ммоль) 1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламина. Реакционную смесь перемешивают при температуре 50°C в течение 1 часа. Суспензию охлаждают в ванне льда, осадок отсасывают, промывают ацетонитрилом, перемешивают с водой и сушат при температуре 80°C и давлении 0,1 мбар.

Выход: 262 мг (67% теории) 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты

Температура плавления: 239-240°C (разложение)

Пример 10

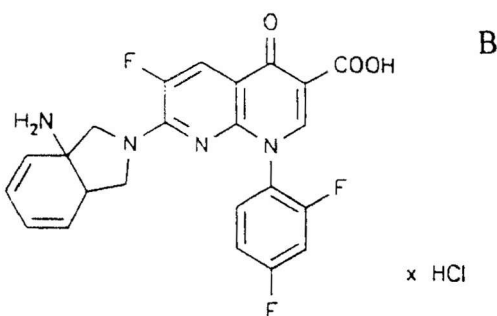
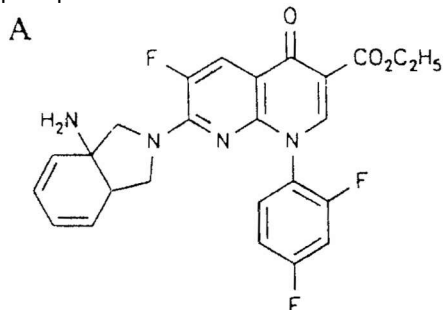


Аналогично примеру 1 с применением 8-бром-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают реакцию смесь, из которой путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента

смеси дихлорметана с метанолом и 17%-ным аммиаком в соотношении 30:8:1 выделяют 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-8-бром-1-цикло-пропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Температура плавления: 200-201°C (разложение)

Пример 11



А

К 385 мг (1 ммоль) сложного этилового эфира 7-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты в 6 мл ацетонитрила подают 202 мг (1,5 ммоль) 1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламина. Реакционную смесь перемешивают при температуре 30°C в течение 2 часов. Осадок отсасывают, промывают ацетонитрилом, сушат при температуре 90°C и давлении 0,1 мбар (выход сырого продукта: 255 мг) и очищают путем хроматографии на 15 г силикагеля с применением в качестве элюента смеси дихлорметана с метанолом и 17%-ным аммиаком в соотношении 30:8:1.

Выход: 86 мг (18% теории) сложного этилового эфира 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-6-фтор-1-(2,4-дифторфенил)-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты

Температура плавления: 202-207°C (разложение)

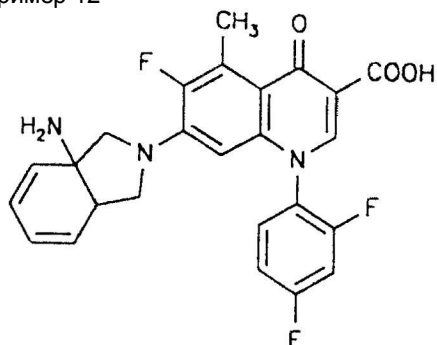
Б

80 мг продукта стадии А в смеси 1 мл уксусной кислоты с 0,75 мл полуконцентрированной соляной кислоты в течение 2 часов нагревают с обратным холодильником. Реакционную смесь сгущают, остаток перемешивают с небольшим количеством воды, осадок отсасывают, промывают водой и сушат при температуре 100°C в высоком вакууме.

Выход: 37 мг (45% теории) гидрохлорида 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-6-фтор-1-(2,4-дифторфенил)-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты.

Температура плавления: 208-210°C (разложение)

Пример 12

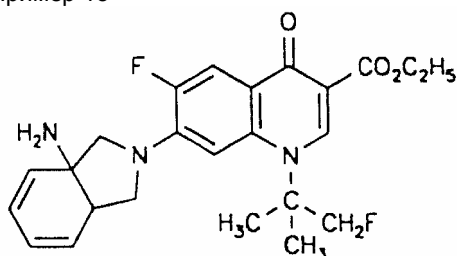


Аналогично примеру 4 с применением 1-(2,4-дифторфенил)-6,7-дифтор-1,4-дигидро-5-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-6-фтор-1,4-дигидро-5-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 89% теории

Температура плавления: 157-159°C (разложение)

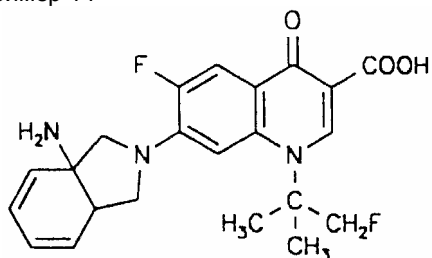
Пример 13



Аналогично примеру 1 с применением сложного этилового эфира 6,7-дифтор-1-(фтор-трет.бутил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают реакционную смесь, из которой путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси дихлорметана с метанолом в соотношении 95:5 выделяют сложный этиловый эфир 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-6-фтор-1-(фтор-трет.бутил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Температура плавления: 219-220°C (разложение)

Пример 14

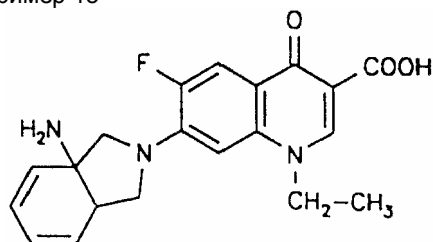


Аналогично примеру 4 с применением 6,7-дифтор-1-(фтор-трет.бутил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-6-фтор-1-(фтор-трет.бутил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 78% теории

Температура плавления: 229-231°C (разложение)

Пример 15

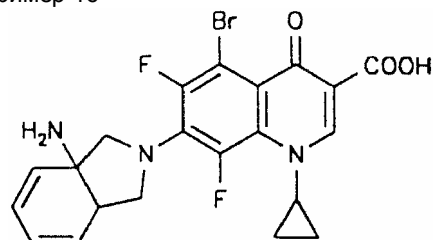


Аналогично примеру 1 с применением 1-этил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 63% теории

Температура плавления: 229°C (разложение)

Пример 16

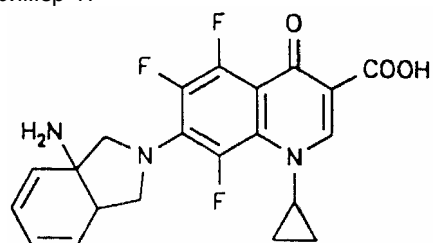


Аналогично примеру 1 с применением 5-бром-1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-5-бром-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 71% теории

Температура плавления: 278-280°C (разложение)

Пример 17

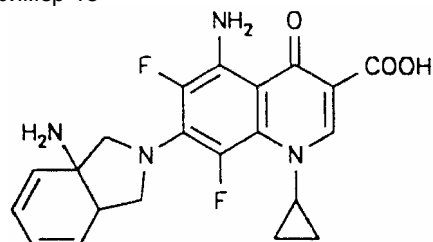


Аналогично примеру 1 с применением 1-циклопропил-5,6,7,8-тетрафтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-5,6,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 70% теории

Температура плавления: 244-245°C (разложение)

Пример 18



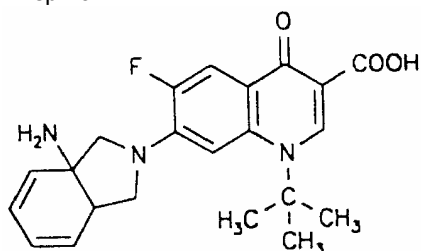
В раствор 50 мг (0,12 ммоль) 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-5,6,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолин-

карбоновой кислоты в 5 мл диметилсульфоксида в течение 14 часов при температуре 110-120°C подают поток аммиака. Смесь упаривают и остаток перемешивают с 8 мл этанола. Нерастворившийся осадок отсасывают, промывают этанолом, сушат при температуре 60°C в высоком вакууме с получением 27 мг сырого продукта и очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси дихлорметана с метанолом в соотношении 95:5.

Выход: 18 мг 5-амино-7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Температура плавления: 194-195°C (разложение)

Пример 19

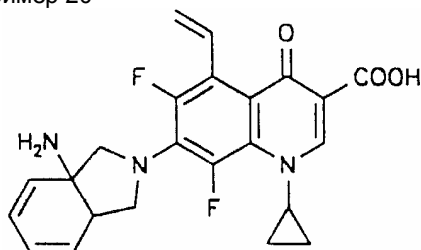


Аналогично примеру 5 с применением 1-трет.бутил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-трет.бутил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 69% теории

Температура плавления: 228-230°C (разложение)

Пример 20

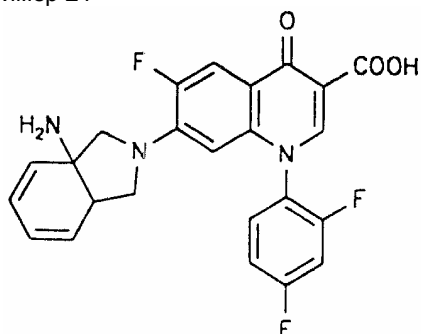


Аналогично примеру 4 с применением 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-5-винил-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-5-винил-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 75% теории

Температура плавления: 227-228°C (разложение)

Пример 21

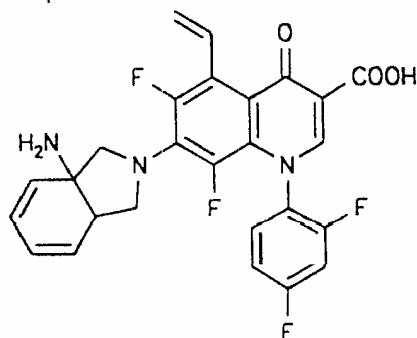


Аналогично примеру 4 с применением 1-(2,4-дифторфенил)-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 77% теории

Температура плавления: 253-254°C (разложение)

Пример 22

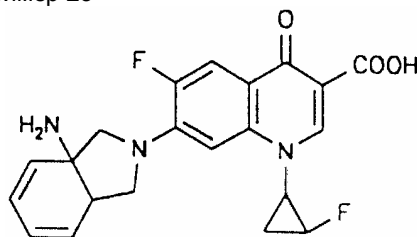


Аналогично примеру 4 с применением 1-(2,4-дифторфенил)-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-5-винил-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-5-винил-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 96% теории

Температура плавления: 215-216°C (разложение)

Пример 23

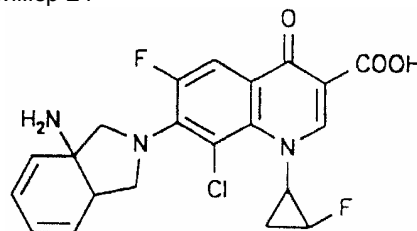


Аналогично примеру 1 с применением рацемического 6,7-дифтор-1-(цис-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-6-фтор-1-(цис-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 55% теории

Температура плавления: 238-239°C (разложение)

Пример 24



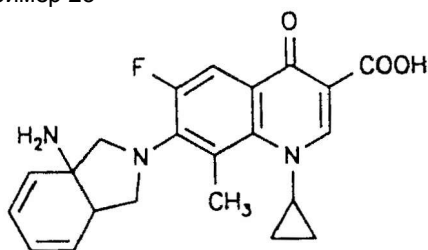
Аналогично примеру 1 с применением рацемического 8-хлор-6,7-дифтор-1-(цис-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты после очистки путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси дихлорметана с метанолом в соотношении 95:5 получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-8-хлор-6-фтор-1-(цис-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

лопропил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 55% теории

Температура плавления: 196-198°C (разложение)

Пример 25

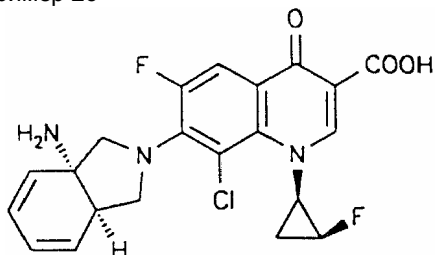


410 мг (1 ммоль) хелатного соединения 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и $V(O-CO-CH_3)_2$ в 8 мл ацетонитрила в атмосфере азота вместе с 224 мг (2 ммоль) 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана и 272 мг (2 ммоль) 1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламина нагревают в течение 15 часов при температуре 60-70°C. Реакционную смесь сгущают в вакууме, а остаток перемешивают со смесью 4 мл ацетона с 0,5 мл концентрированной соляной кислоты и в течение 30 минут в ванне обрабатывают ультразвуком. Сгущают, остаток подают в воду (pH 3), выпавшую 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту отсасывают (90 мг), а pH маточного раствора добавлением 5%-ного раствора бикарбоната натрия доводят до 7,5. Экстрагируют дихлорметаном, сушат над сульфатом магния и сгущают.

Выход: 61 мг (15% теории) 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Температура плавления: 201-203°C

Пример 26



317 мг (1 ммоль) 8-хлор-6,7-дифтор-1-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в смеси 4 мл ацетонитрила с 2 мл диметилформамида вместе с 187 мг (1,67 ммоль) 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана и 165 мг (1,2 ммоль) (3аS,7аR)-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-ил-амина нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь в течение ночи хранят в холодильнике. Выпавший осадок отсасывают, промывают 30 мл воды и сушат.

Выход: 290 мг (67% теории) 7-[(3аS,7аR)]3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-8-хлор-

1-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

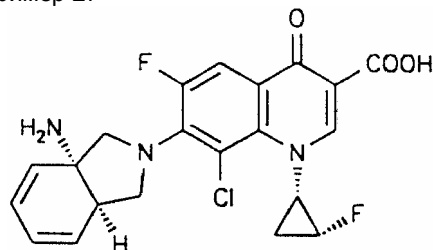
Температура плавления: 206-207°C (разложение)

$[\alpha]_D^{25} = +2,5^\circ$ (с=0,5, хлороформ), различные результаты при определении величины угла вращения, определение структуры путем рентгеновского анализа.

217 мг (0,5 ммоль) 7-[(3аS,7аR)]3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил]-8-хлор-1-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты растворяют в смеси 5 мл воды с 0,5 мл 1-н. соляной кислоты с последующей лиофилизацией раствора. Гидрохлорид 7-[(3аS,7аR)]3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил]-8-хлор-1-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты выделяют в количественном выходе.

Подобным приемом также получают мезилат и тозилат.

Пример 27



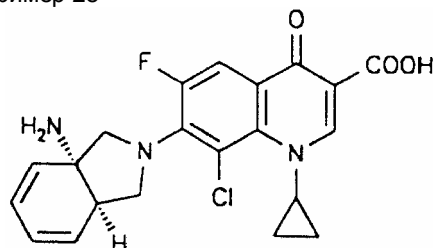
Аналогично примеру 26 с применением 8-хлор-6,7-дифтор-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-[(3аS,7аR)]3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-8-хлор-6-фтор-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 71% теории

Температура плавления: 170-174°C (разложение)

$[\alpha]_D^{25} = +215^\circ$ (с=0,5, хлороформ).

Пример 28



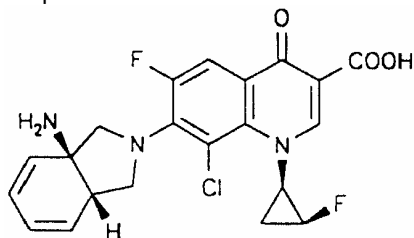
Аналогично примеру 26 с применением 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-[(3аS,7аR)]3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 86% теории

Температура плавления: 169-170°C (разложение)

$[\alpha]_D^{25} = +116^\circ$ (с=0,4, хлороформ)

Пример 29



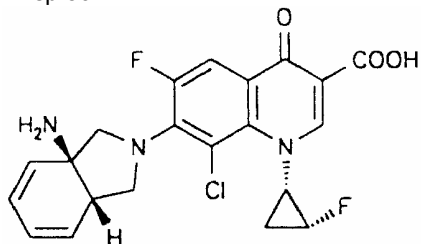
317 мг (1 ммоль) 8-хлор-6,7-дифтор-1-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в смеси 4 мл ацетонитрила с 2 мл диметилформамида вместе с 187 мг (1,67 ммоль) 1,4-дизабицикло[2.2.2]-октана и 165 мг (1,2 ммоль) (3aR,7aS)-1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-3a-ил-амина нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь в течение ночи хранят в холодильнике. Выпавший осадок отсасывают, промывают 30 мл воды и сушат.

Выход: 235 мг (54% теории) 7-([3aR,7aS]3a-амино-1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-8-хлор-1-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Температура плавления: 182-183°C (разложение)

$[\alpha]_D = -245^\circ$ (с=0,5, хлороформ)

Пример 30



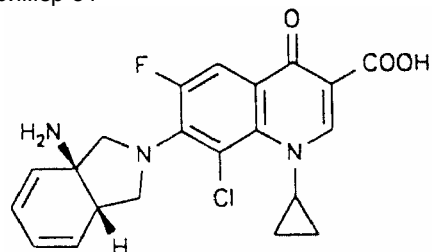
Аналогично примеру 29 с применением 8-хлор-6,7-дифтор-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-([3aR,7aS]3a-амино-1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-8-хлор-6-фтор-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 71% теории

Температура плавления: 195-197°C (разложение)

$[\alpha]_D = -6,4^\circ$ (с=0,5, хлороформ), разные результаты при определении величины угла вращения

Пример 31



Аналогично примеру 29 с применением 8-хлор-6,7-дифтор-1-циклопропил-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-([3aR,7aS]3a-амино-1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-8-хлор-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 90% теории

Температура плавления: 169-170°C (разложение)

$[\alpha]_D = -119^\circ$ (с=0,4, хлороформ)

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22