



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35554 (13) C2

(51) 7 C07D215/56, 471/04, 498/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ХІНОЛОН- І НАФТИРИДОНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ У ВИГЛЯДІ СУМІШІ ІЗОМЕРІВ АБО
ОКРЕМИХ ІЗОМЕРІВ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МАЄ АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ,
ТА ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

(21) 93002762

(22) 16 04 1993

(24) 16 04 2001

(31) P 4200414 4

(32) 10 01 1992

(33) DE

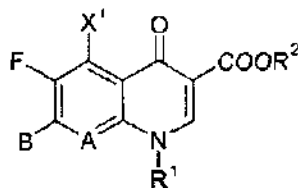
(46) 16 04 2001, Бюл. № 3, 2001 р

(72) Петерсен Уве (DE), Кребс Андреас (DE),
ШЕНКЕ Томас (DE) Філіпс Томас
(DE) Грохе Клаус (DE), Брем Клаус-Дітер (DE),
Ендерманн Райнер (DE), Метцгер Карл-Георг (DE),
Халлер Інго (DE)

(73) БАЙЕР Акцієнгезельшафт (DE)

(56) EP, 0230881 A61K31/495, 09 01 1987

(57) 1 Производные хинолон- и нафтиридонкарбо-
новой кислоты общей формулы (I)



(I)

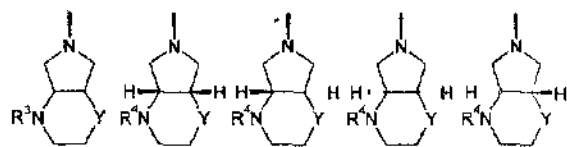
где

A = CH, CF, CCl, C-OCH₃, N,X' = H, Hal, NH₂, CH₃,

R¹ = C₁-C₃-алкил, циклопропил, фенил, который
может быть от одного до трех раз замещен гало-
геном, или

A и R¹ вместе означают C-O-CH₂-CH(CH₃)-,R² = H или C₁-C₃-алкил,

B = остаток формулы

где, Y = O или CH₂,

R³ = оксоалкил, содержащий 2-5 атомов углерода,
-CH₂CH₂CO₂R', -CH=CH-CO₂R', -CH₂-CH₂-CN
R'O₂CCH=C-CO₂R',

где R' = H или C₁-C₃-алкил,

R⁴ = H, C₁-C₃-алкил, оксоалкил, содержащий 2-5
атомов углерода, -CH₂CH₂CO₂R', -CH=CH-CO₂R',
-CH₂-CH₂-CN, R'O₂CCH=C-CO₂R',

где R' = H или C₁-C₃-алкил,

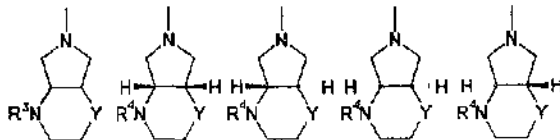
в виде смеси изомеров или отдельных изомеров,
их гидраты и соли

2 Производные хинолон- и нафтиридонкарбо-

вой кислоты общей формулы (I) по п. 1, в которой

A = CH, CF, CCl, C-OCH₃, N,X¹ = H, Hal, NH₂, CH₃,R¹ = этил, циклопропил или 2,4-дифторфенил, илиA и R¹ вместе означают C-O-CH₂-CH(CH₃)-,R₂ = H, метил, этил,

B = остаток формулы

где Y = O или CH₂,

R³ = CH₂-CO-CH₃, CH₂CH₂-CO-CH₃, -CH₂CH₂CO₂R',
-CH=CH-CO₂R', -CH₂-CH₂-CN, R'O₂CCH=C-CO₂R',

где R' = C₁-C₂-алкил,

R⁴ = H, C₁-C₃-алкил, оксоалкил, содержащий 2-5
атомов углерода, -CH₂CH₂CO₂R', -CH=CH-CO₂R',
-CH₂-CH₂-CN, R'O₂CCH=C-CO₂R

где R' = H или C₁-C₂-алкил,

в виде смеси изомеров или отдельных изомеров,
их гидраты и соли

3 Производные хинолон- и нафтиридонкарбо-

вой кислоты общей формулы (I) по п. 1, в которой

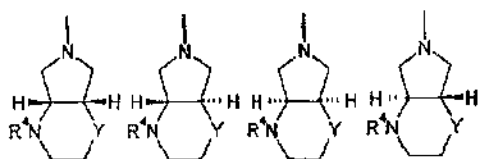
A=CH,CF,CCl,C-OCH₃,N,X¹ = H Hal, NH₂, CH₃,R¹ = этил, циклопропил, или 2,4-дифторфенил,или A и R¹ вместе означают C-O-CH₂-CH(CH₃)-,R₂ = H, метил, этил,

B = остаток формулы

(13) C2

(11) 35554

(19) UA

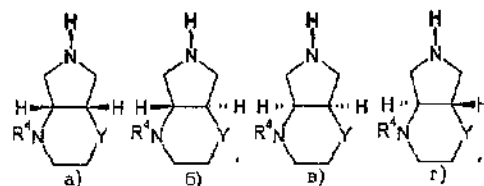


где $Y = O$ или CH_2 ,
 $R^4 = H$, C_1 - C_3 -алкил, CH_2 - CO - CH_3 , CH_2CH_2 - CO - CH_3 ,
 $-CH_2CH_2CO_2R'$, $-CH=CH-CO_2R'$, $-CH_2CH_2-CN$,
 $R'O_2CCH=C-CO_2R'$,

где $R' = C_1$ - C_2 -алкил,
 в виде смеси изомеров или отдельных изомеров,
 их гидраты и соли

4 Производные хинолон- и нафтиридонкарбоновой кислоты общей формулы (I) по любому из п.п 1-3, обладающие антибактериальной активностью

5 Производные энантимерно чистого диазабicycloalkана формул а), б), в) или г)



где $Y = O$ или CH_2 ,
 $R^4 = H$, C_1 - C_3 -алкил,

для получения производных хинолон- и нафтиридонкарбоновой кислоты общей формулы (I)

6 Фармацевтическая композиция, имеющая антибактериальную активность, содержащая активный компонент на основе гетероциклической карбоновой кислоты и целевые добавки, отличающаяся тем, что в качестве гетероциклической карбоновой кислоты содержит производное хинолон- и нафтиридонкарбоновой кислоты общей формулы (I)

Приоритет по признакам

от 10.01.1992

все вещества, где $R^4 = H$, оксоалкил, содержащий 2-5 атомов углерода, $-CH_2CH_2CO_2R'$,
 $-CH=CH-CO_2R'$, $-CH_2CH_2-CN$, $R'O_2CCH=C-CO_2R'$,

где $R' = H$ или C_1 - C_3 -алкил,
 от 16.03.1993

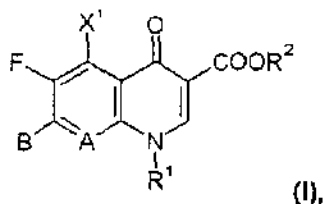
все вещества, где $R^4 = C_1$ - C_3 -алкил

Изобретение относится к новым производным гетероциклической карбоновой кислоты, в частности к новым производным хинолон- и нафтиридонкарбоновой кислоты в виде смеси изомеров или отдельных изомеров, их гидратам и солям, фармацевтической композиции, обладающей антибактериальной активностью, и промежуточным соединениям

Известны производные хинолон- и нафтиридонкарбоновой кислоты, в частности 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-хинолин-3-карбоновая кислота, который может представлять собой активное вещество фармацевтической композиции, обладающей антибактериальной активностью (см. заявку ЕР № 0 230 881, кл. А 61 К 31 / 495, 05.08.1987 г.)

Задачей изобретения является расширение арсенала производных хинолон- и нафтиридонкарбоновой кислоты, которые могут представлять собой активное вещество фармацевтической композиции, обладающей антибактериальной активностью

Поставленная задача решается предлагаемыми производными хинолон- и нафтиридонкарбоновой кислоты общей формулы (I)



(I).

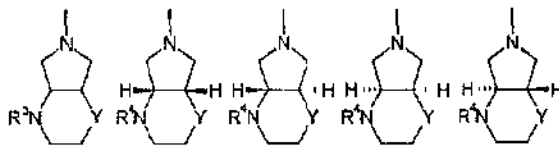
в которой

A означает CH , CF , CCL , $C-OCH_3$, N ,
 X^1 означает водород, галоген, NH_2 , CH_3 ,

R^1 означает алкил, содержащий 1-3 атома углерода, циклопропил, фенил, который может быть от одного до трех раз замещен галогеном, или A и R^1 вместе могут означать мостик структуры $C-O-CH_2-CH(CH_3)-$,

R^2 означает водород, алкил, содержащий 1-3 атома углерода,

B означает остаток формул



где

Y означает O или CH_2 ,

R^3 означает оксоалкил, содержащий 2-5 атомов углерода, $CH_2CH_2CO_2R'$, $R'O_2C-CH=C-CO_2R'$,
 $-CH=CH-CO_2R'$ или CH_2CH_2-CN , где R' означает водород или алкил, содержащий 1-3 атома углерода,

R^4 означает водород, алкил, содержащий 1-3 атома углерода, оксоалкил, содержащий 2-5 атомов углерода, $CH_2CH_2CO_2R'$, $R'O_2C-CH=C-CO_2R'$,
 $-CH=CH-CO_2R'$, CH_2CH_2-CN , где

R' имеет вышеуказанное значение, в виде смеси изомеров или отдельных изомеров, их гидратами и солями

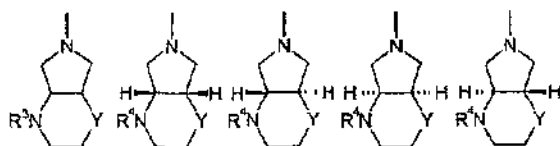
В первую группу предпочтительных производных хинолон- и нафтиридонкарбоновой кислоты общей формулы (I) входят соединения, у которых

A означает CH , CF , CCL , $C-OCH_3$, N ,

X^1 означает водород, F , Cl , Br , NH_2 , CH_3 ,

R^1 означает C_2H_5 , циклопропил или 2,4-дифторфенил или A и R^1 вместе могут означать мостик структуры $C-O-CH_2-CH(CH_3)-$,

R^2 означает водород, CH_3 , C_2H_5 ,
 B означает остаток формул



где
 Y означает O или CH_2
 R^3 означает CH_2COCH_3 , $CH_2CH_2COCH_3$,
 $CH_2CH_2CO_2R'$, $R'O_2C-CH=C-CO_2R'$,

$-CH=CH-CO_2R'$ или CH_2CH_2-CN , где R' означа-
 ет алкил, содержащий 1-2 атома углерода,

R^4 означает водород, алкил, содержащий 1-3
 атома углерода, CH_2COCH_3 , $CH_2CH_2COCH_3$,
 $CH_2CH_2CO_2R'$, $R'O_2C-CH=C-CO_2R'$,

$-CH=CH-CO_2R'$ или CH_2CH_2-CN , где R' означа-
 ет алкил, содержащий 1-2 атома углерода,

в виде смеси изомеров или отдельных изоме-
 ров, их гидраты и соли

Во вторую группу предпочтительных произ-
 водных хинолон- и нафтиридонкарбоновой кисло-
 ты общей формулы (I) входят соединения, у кото-
 рых

A означает CH , CF , CCl , $C-OCH_3$, N ,

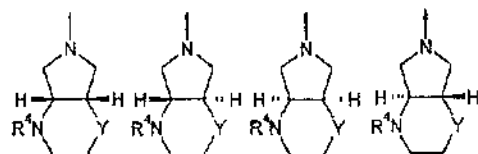
X^1 означает водород, F , Cl , Br , NH_2 , CH_3 ,

R^1 означает C_2H_5 , циклопропил или 2,4-
 дифторфенил или

A и R^1 вместе могут означать мостик структу-
 ры $C-O-CH_2-CH(CH_3)-$,

R^2 означает водород, CH_3 , C_2H_5 ,

B означает остаток формул



где

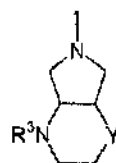
Y означает O или CH_2 и

R^4 означает водород, алкил, содержащий 1-3
 атома углерода, CH_2COCH_3 , $CH_2CH_2COCH_3$,
 $CH_2CH_2CO_2R'$, $R'O_2C-CH=C-CO_2R'$,

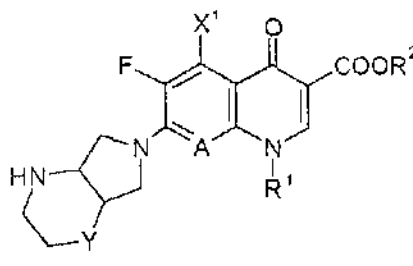
$-CH=CH-CO_2R'$ или CH_2CH_2-CN , где R' означа-
 ет алкил, содержащий 1-2 атома углерода, в виде
 смеси изомеров или отдельных изомеров и их
 гидраты и соли

В качестве солей производных хинолон- и
 нафтиридонкарбоновой кислоты формулы (I)
 можно назвать, например, кислотно-аддитивные
 соли и щелочные, щелочноземельные, серебря-
 ные и гуанидиновые соли соответствующих карбо-
 ных кислот

Соединения формулы (I), в которой A , X^1 , R^1 ,
 R^2 имеют указанное выше значение и B означает
 остаток формулы



R^3 и Y имеют указанное выше значение, полу-
 чают тем, что соединение формулы (II)



(II),

где

A , Y , X^1 , R^1 и R^2 имеют указанное выше значе-
 ние, подвергают взаимодействию с соединением
 формулы,

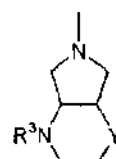


где

R^3 означает оксоалкил, содержащий 2-5 ато-
 мов углерода, $CH_2CH_2CO_2R'$ или CH_2CH_2-CN , где
 R' — водород или алкил, содержащий 1-3 атома
 углерода,

X^3 — галоген, в частности хлор, бром, или йод,
 при необходимости, в присутствии связываю-
 щего кислоту средства (Способ А)

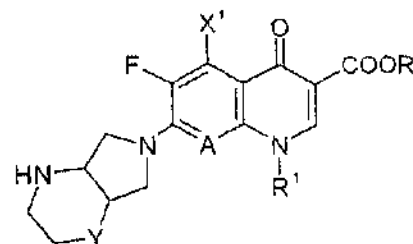
Соединения согласно формулы (I), где A , Y , X^1
 и R^2 имеют вышеуказанное значение и B означает
 остаток формулы



где

Y имеет вышеуказанное значение,

R^3 означает $CH_2CH_2COCH_3$, $CH_2CH_2CO_2R'$,
 $R'O_2C-CH=C-CO_2R'$, $-CH=CH-CO_2R'$ или
 CH_2CH_2-CN , где R' означает водород или алкил,
 содержащий 1-3 атома углерода, могут быть полу-
 чены тем, что соединение формулы



(II)

где

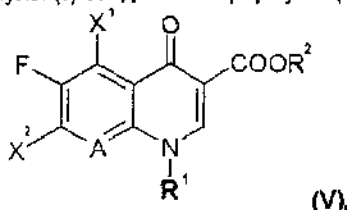
R^1 , R^2 , A , Y и X^1 имеют вышеуказанное значе-
 ние, подвергают взаимодействию с акцептором
 Михаэля, например диалкиловым эфиром ацети-

лендикарбоновой кислоты, алкиловым эфиром пропионовой кислоты или соединением формулы



в которой R^5 означает COCH_3 , $\text{CO}_2\text{R}'$ или CN (Способ Б)

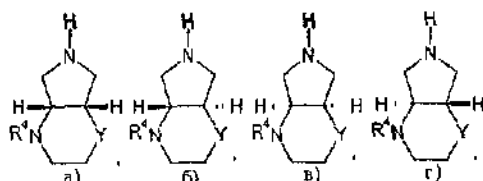
Для получения энантиомерно чистых соединений формулы (I) соединение формулы (V)



в которой

A , R^1 , R^2 и X^1 имеют вышеуказанное значение, X^2 означает галоген, в частности фтор или хлор,

подвергают взаимодействию с энантиомерно чистыми соединениями формулы (VIa) – (VIг)



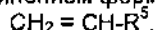
где $\text{Y} = \text{O}$ или CH_2 ,

R^4 – водород или алкил, содержащий 1-3 атома углерода, при необходимости, в присутствии связывающего кислоту средства, и продукт реакции, при желании, далее подвергают превращению с соединением формулы



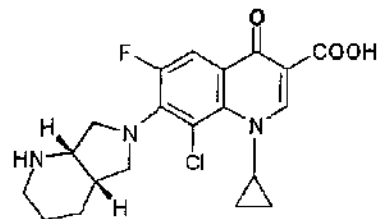
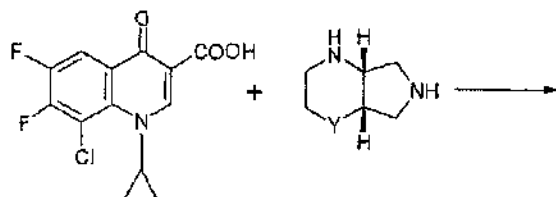
где X^3 имеет указанное выше значение,

R^1 означает оксоалкил, содержащий 2-5 атомов углерода, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}'$ или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, где R' означает водород или алкил, содержащий 1-3 атома углерода, или с акцептором Михаэля, например диалкиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, алкиловым эфиром пропионовой кислоты или соединением формулы

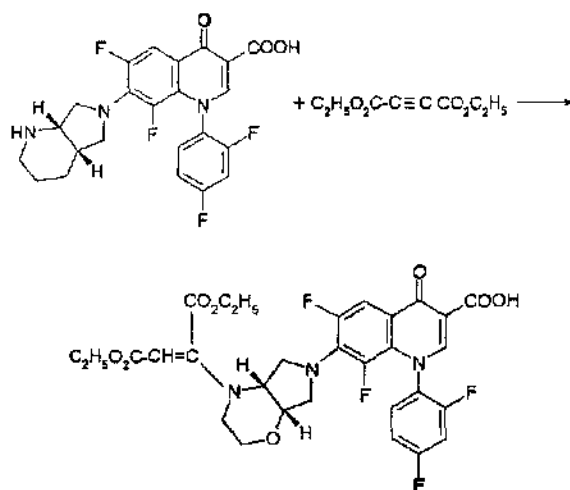


где R^5 означает COCH_3 , $\text{CO}_2\text{R}'$, или CN (Способ В)

Если применяют, например, в качестве исходных соединений 8-хлор-1-цикло-пропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту и [S,S]-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонан, то реакция протекает по следующей схеме

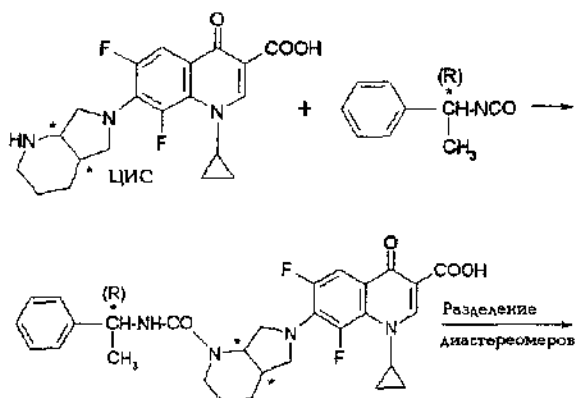


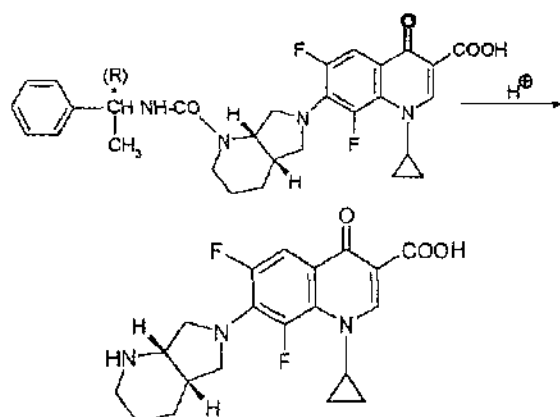
Если в качестве исходных соединений применяют, например, 6,8-дифтор-1-(2,4-дифторфенил)-1,4-дигидро-7-((1S,6R)-2-окса-5,8-дизабицикло[4.3.0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту и диэтиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты, то реакция протекает по следующей схеме



Применяемые в качестве исходных соединений рацемические соединения формулы (II) большей частью являются известными. Энантиомерно чистые соединения формулы (II) большей частью являются новыми и могут быть получены различными путями

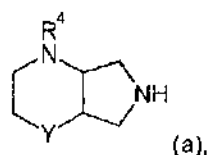
1. Подвергают взаимодействию рацемическое промежуточное соединение формулы (II) с энантиомерно чистым вспомогательным реагентом, разделяют полученные диастереомеры, например хроматографически, и опять отщепляют у полученного диастереомера вспомогательную хиральную группу. В качестве примера следует привести следующую реакцию





2 Исходные бициклические амины (VIa)-(VIg), как энантиомерностые соединения, являются новыми и представляют собой дополнительный объект изобретения. Они могут быть получены следующими способами

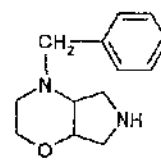
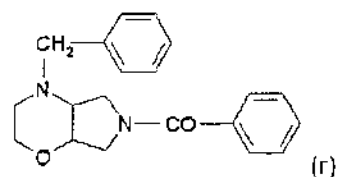
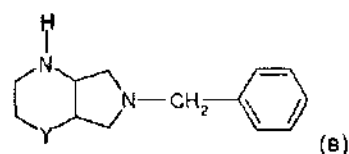
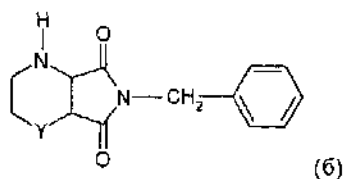
2.1 Рацемические бициклические амины



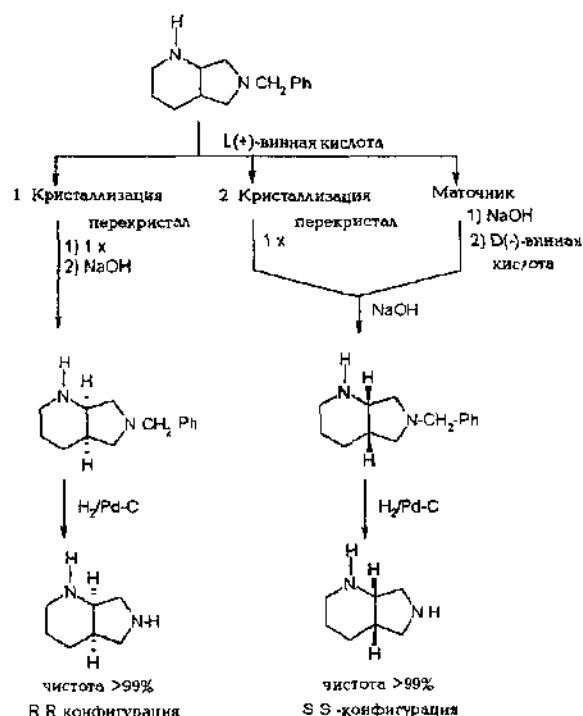
где R^4 означает водород или алкил, содержащий 1-3 атома углерода, могут подвергаться превращению с энантиомерностыми кислотами, например, карбоновыми кислотами или сульфокислотами, такими как N-ацетил-L-глутаминовая кислота, N-бензоил-L-аланин, 3-бромкамфар-9-сульфо-кислота, камфар-3-карбоновая кислота, цис-камфарная кислота, камфар-10-сульфо-кислота, O,O'-добензоилвинная кислота, D- или L-винная кислота, миндальная кислота, α -метоксифенил-уксусная кислота, 1-фенил-этан-сульфо-кислота, α -фенил-янтарная кислота, в смесь диастереомерных солей, которые разделяют фракционной кристаллизацией на диастереомерностые соли (см П. Нейман, Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds, т. 1)

Молярное соотношение амина и энантиомерностой кислоты может изменяться в широком интервале. Обработкой этих солей гидроокисями щелочных и щелочноземельных металлов выделяют энантиомерностые амины

2.2 Аналогичным образом, как описано в п. 2.1, проводят расщепление рацематов основных промежуточных соединений, которые образуются при получении рацемических бициклических аминов, с указанными выше энантиомерностыми кислотами. Примерами подобных основных промежуточных соединений являются



На следующей схеме в качестве примера расщепления рацематов приведено разделение 8-бензил-цис-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонана через тартраты на энантиомеры и их перевод в энантиомерностые цис-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонаны

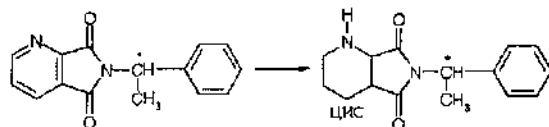


2.3 Как рацемические амины (а), так и основные промежуточные соединения (б)-(д) могут быть при необходимости после ацилирования разделены хроматографически на хиральных носителях (см, например, г. Блэшке Angew Chem 92 14 [1980])

2.4 Как рацемические амины (а), так и основные промежуточные соединения (б), (г), (д), могут быть переведены химическим связыванием с хиральными ацильными остатками в смеси диастереомеров, которые разделяют дистилляцией, кристаллизацией или хроматографией на диастереомерностые ацильные производные, из которых выделяют омылением энантиомерности

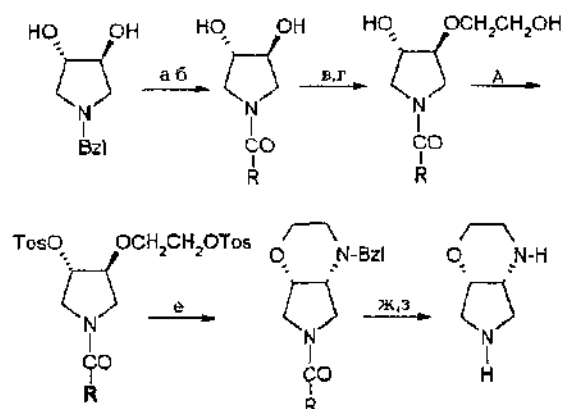
стые амины. Примерами реагентов для связывания с хиральными ацильными остатками являются α -метокси- α -три-фторметил-фенилацетилхлорид, метилизоцианат, D- или L- α -фенил-этил-изоцианат, метиловый эфир хлормуравьиной кислоты, хлорангидрид камфар-10-сульфокислоты.

2.5 В ходе синтеза бициклических аминов (а) могут вводиться вместо ахиральных также хиральные группы. Таким образом, получают диастереомеры, которые разделяют. Например, при синтезе *цис*-2,8-диазацикло[4.3.0]нонана бензильный остаток может быть заменен α -фенилэтильным остатком с R- или S-конфигурацией.



2.6 Энантиомерностые амины (VIa)-(VIr) могут быть также произведены из энантиомерностых предшественников, например, [R,R]- или [S,S]-дигидрокси-пирролидина, который у азота должен быть защищен защитной группой.

В качестве примера синтеза энантиомерностого амина из энантиомерностого 1-бензил-3,4-дигидрокси-пирролидина следует привести следующую схему.



R означает, например, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}$,

Bzl — бензил,

Tos — тозил,

а — водород, палладий / активированный уголь,

б — ацилирование,

в — NaH , $\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ или в $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$, NaH ,

г — LiBH_4 или г — O_3NaBH_4 ,

д — тозилхлорид триэтиламин,

е — бензиламин, кипение, нагревание до образования флегмы,

ж — гидролиз,

з — водород, палладий / активированный уголь.

В качестве примеров соединений формулы (VIa)-(VIr) следует назвать

цис-2,8-диазацикло[4.3.0]нонан, *цис*-2-окса-5,8-диазацикло[4.3.0]нонан, *транс*-2-окса-5,8-диазацикло[4.3.0]нонан, S,S-2,8-диазацикло[4.3.0]нонан, 1R,6S-2-окса-5,8-диазацикло[4.3.0]нонан, 1S,6R-2-окса-5,8-диазацикло[4.3.0]нонан,

1R,6R-2-окса-5,8-диазацикло[4.3.0]нонан, 1S,6S-2-окса-5,8-диазацикло[4.3.0]нонан.

Взаимодействие (V) с (VIa)-(VIr), при котором соединения (VIa)-(VIr) могут также использоваться в виде их солей, например, гидрохлоридов, проводится предпочтительно в разбавителе, например

диметилсульфоксиде, N,N-диметилформамиде, N-метилпирролидоне, триамиде гексаметилфосфорной кислоты, сульфолане, ацетонитриле, воде, спирте, например метаноле, этаноле, n-пропаноле, изопропаноле, монометиловом эфире гликоля или пиридине. Также могут применяться смеси этих растворителей.

В качестве связывающего кислоту средства можно применять все обычные неорганические или органические кислотосвязующие. К ним относятся, предпочтительно, гидроокиси щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, органические амины и амидины.

Особенно подходящими следует назвать триэтиламин, 1,4-диазацикло[2.2.2]октан, 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен или избыток амина (VIa)-(VIr).

Температура реакции может варьироваться в широком диапазоне. В основном работают при температуре 0-200°C, предпочтительно 80-180°C.

Взаимодействие можно проводить при нормальном давлении, но также и при повышенном давлении. В основном работают при давлении 1-100 бар, предпочтительно 1-10 бар.

При осуществлении данного способа вводят на 1 моль соединения (V) от 1 до 15 моль, предпочтительно от 1 до 6 моль, соединения (VIa)-(VIr).

Исходные соединения формул (III) и (IV) известны.

В качестве примера можно назвать хлорацетон, 4-хлор-2-бутанон, 5-хлор-2-пентанон, 1-бром-2-бутанон, хлорацетофенон, метилакрилат, этилакрилат, акрилонитрил, метилвинилкетон, диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты, диэтиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты, метиловый эфир пропионовой кислоты, этиловый эфир пропионовой кислоты.

Взаимодействие (II) с (III) проводят предпочтительно в разбавителе, например, диметилсульфоксиде, N,N-диметилформамиде, N-метилпирролидоне, триамиде гексаметилфосфорной кислоты, сульфолане, ацетонитриле, воде, спирте, например, метаноле, этаноле, n-пропаноле, изопропаноле, монометиловом эфире гликоля или пиридине, в присутствии связывающего кислоту средства. Также могут применяться смеси этих растворителей.

В качестве связывающего кислоту средства можно применять все обычные неорганические и органические кислотосвязующие. К ним относятся, предпочтительно, гидроокиси щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, органические амины и амидины. Особенно подходящими следует назвать

триэтиламин, 1,4-диазацикло[2.2.2]октан, 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен или избыток амина (VIa)-(VIr).

Температура реакции может варьироваться в широком диапазоне. В основном работают при температуре 20-200°C, предпочтительно 60-130°C.

Взаимодействие можно проводить при нормальном давлении, но также и при повышенном давлении. В основном работают при давлении 1-100 бар, предпочтительно 1-10 бар.

При осуществлении данного способа вводят на 1 моль соединения (II) от 1 до 15 моль, предпочтительно от 1 до 6 моль, соединения (III).

Взаимодействие соединений (II) с акцепторами Михаэля (IV) по способу Б проводят предпочтительно в разбавителе, как ацетонитрил, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, спирт, например метанол, этанол, пропанол или изопропанол или монометиловый эфир гликоля. Температура реакции может колебаться в широком интервале. В основном работают при температурах около 20-150°C, предпочтительно 40-100°C.

Взаимодействие можно проводить при нормальном давлении, но также и при повышенном давлении. В основном работают при давлениях между 1 и 100 бар, предпочтительно между 1 и 10 бар. При осуществлении данного способа вводят на 1 моль соединения (II) от 1 до 5 моль, предпочтительно 1-2 моль, соединения (IV).

Получение кислотно-аддитивных солей соединений, согласно изобретению, происходит обычным образом, например растворением бетаина в водной кислоте и осаждением соли, смешивающимся с водой органическим растворителем, например метанолом, этанолом, ацетоном, ацетонитрилом. Можно также нагревать эквивалентные количества бетаина и кислоты в воде или спирте, например монометиловом эфире гликоля, и затем упарить досуха или отфильтровать выпавшую соль.

Предпочитаются фармацевтически приемлемые соли, например соли соляной кислоты, серной кислоты, уксусной кислоты, гликолевой кислоты, молочнокислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты, метансульфокислоты, 4-толуолсульфокислоты, галактуроновой кислоты, эмбоновой кислоты, глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты.

Щелочные и щелочноземельные соли кислот, согласно изобретению, получают, например, растворением бетаина в недостаточном количестве основания щелочного или щелочноземельного металла, фильтрацией не растворившегося бетаина и упариванием фильтрата досуха.

Фармацевтически пригодными являются соли натрия, калия или кальция. Обработкой щелочной или щелочноземельной соли, подходящей серебряной солью, например нитратом серебра, получают соответствующие соли серебра.

Заявленные соединения формулы (I) проявляют сильную антибиотическую активность, и при незначительной токсичности обладают широким спектром действия против грамположительных и грамотрицательных микробов, особенно против эндобактерий, прежде всего против тех, которые устойчивы к различным антибиотикам, например пенициллину, цефалоспоринолу, аминогликозидам, сульфамидам, тетрациклину.

Благодаря этим ценным свойствам, соединения могут применяться в медицине, а также для консервирования органических и неорганических материалов, в особенности всех видов органических материалов, например полимеров, смазоч-

ных веществ, красок, волокон, кожи, бумаги и древесины, пищевых продуктов и воды. Соединения согласно изобретению активны против очень широкого спектра микроорганизмов. С их помощью борются с грамположительными и грамотрицательными бактериями и бактериоподобными микроорганизмами, а также с вызываемыми ими болезнями.

Соединения согласно изобретению проявляют сильную активность в отношении покоящихся и резистентных микроорганизмов. В случае покоящихся бактерий, т.е. у которых не наблюдается роста, соединения активны при концентрациях значительно более низких, чем известные соединения. Это относится не только к вводимым количествам, но и к скорости умерщвления. Такие результаты наблюдались у грамположительных и грамотрицательных бактерий, в частности у *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*. Также по отношению к бактериям значительно менее восприимчивым к веществам, взятым для сравнения, в особенности к резистентным *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis*, заявленные соединения проявляют значительное повышение активности. Особенно активны соединения по отношению к бактериям и бактериоподобным микроорганизмам. Поэтому они особенно пригодны в медицине и ветеринарии для профилактики и химиотерапии локальных и системных инфекций, вызываемых этими возбудителями. Также соединения годятся для борьбы с протозоозом и гельминтозом.

Благодаря вышеупомянутой антибактериальной активности, производные хинолон- и нафтиридонкарбоновой кислоты формулы (I) могут представлять активное вещество фармацевтической композиции соответствующего назначения, которая является дальнейшим объектом изобретения.

Предлагаемая фармацевтическая композиция, которая помимо активного вещества содержит еще целевые добавки, может иметься в виде стандартных препаратов.

Особенно предпочтительными являются таблетки, драже, капсулы, пилюли, гранулы, суппозитории, растворы, суспензии и эмульсии, пасты, мази, гели, кремы, лосьоны, пудры и аэрозоли.

Данные, приведенные в следующей таблице 1, подтверждают преимущество заявленных соединений по сравнению с ципрофлоксацином на инфицированных *Staphylococcus aureus* на мышах.

Таблица 1

Активность против *Staphylococcus aureus* на мышах (мг/кг)

Соединение примера №	Орально	Подкожно
ципрофлоксацин (известный)	80	80
26	10	25
28A	5	5
30	10	10
32	10	5

34	2,5	2,5
----	-----	-----

Другие заявленные соединения, подпадающие под вышеприведенную формулу (I), проявляют аналогичную активность.

В следующей таблице 2 даны минимальные концентрации торможения (МКТ) для заявленного соединения по примеру 2 и известного соединения шрофлуксацина, полученные способом последовательного разбавления на Iso-sensitest agar (оксид). При этом готовили ряд агаровых пластинок, которые при двойном разбавлении содержали уменьшающуюся концентрации активного вещества. Агаровые пластины прививали с помощью многоточечного инокулятора типа Денлей. Для прививки применяли выращенные в течение ночи культуры Ерегерта, которые сначала разбавляли так, чтобы каждая точка прививки содержала около 10, образующих колонию, частиц. Привитые агаровые пластины инкубировали при 37°C и спустя около 20 ч определяли рост микроорганизмов. Значение МКТ (мг/мл) дает самую низкую концентрацию активного вещества, при которой невооруженным глазом не наблюдалось никакого роста.

Таблица 2

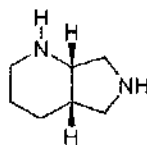
Испытуемое соединение

Микроорганизмы	Штамм	По примеру 2	Ципрофлоксацин
Bacteroides	ES 25	0,25	8
Fragilis	DSM 2151	0,25	4
Clostridium	1024027	0,25	0,5
Perfringens			
Bact thetaiotamicron	DSM 2079	0,5	8

Нижеследующие примеры поясняют получение исходных и промежуточных продуктов.

Пример А

[S,S]-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонан



1) [S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонан
Способ I

а) Разделение диастереомерных солей. 3,0 г (20 моль) D(-)-винной кислоты растворяют в 10 мл диметилформамида нагреванием до 80°C и смешивают с раствором из 2,16 г (10 моль) цис-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонана в 3 мл диметилформамида. Перемешивают в течение часа при 0°C, затем отфильтровывают и промывают диметилформамидом и метоксизтанолом.

Выход 1,93 г, Т пл 146-151°C,
[α]_D²³ = -19,3° (с=1, вода)

Однократной перекристаллизацией из метоксизтанол получают диастереомерно чистый [S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонан-D-тарtrate [α]_D²³ = -22,7° (с=1, вода) Т пл 148-154°C

б) Выделение основания. 40 г [S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонан-D-тарtrate растворяют в 250 мл воды и смешивают с 32 г 45%-ной натриевой щелочи. Выделившееся масло поглощают в 150 мл трет-бутил-метилового эфира, водную фазу еще раз экстрагируют 150 мл трет-бутил-метилового эфира и объединенные органические фазы после сушки над сульфатом натрия сгущают. Затем отгоняют в вакууме.

Выход 18,5 г [S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонана

Т кип 107-109°C/0,1 мбар, [α]_D²⁴ = 17,3° (не разбав.)

Способ II

75,0 г (0,5 моль) L(+)-винной кислоты растворяют при 80°C в 250 мл диметилформамида и прикапывают раствор 54,1 г (0,25 моль) цис-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонана в 75 мл диметилформамида. Медленно охлаждают до 20°C и перемешивают в течение часа суспензию кристаллов. Кристаллы ([R,R]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонан-L-тарtrate) отфильтровывают, и фильтрат сгущают в ротационном испарителе. Остаток растворяют в 500 мл воды и обрабатывают, как описано в способе I, с 63 г 45%-ной натриевой щелочи.

Выход 25,2 г [S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонана, продукт содержит 3,6% R,R-энантиомера (определялся газовой хроматографией после получения производного с ментиловым эфиром хлормуравьиной кислоты).

Соединение может быть с D(-)-винной кислотой превращено в диастереомерно чистый [S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонан-O-тарtrate. При этом перекристаллизация не требуется.

Способ III

К раствору 102,9 г (0,685 моль) L(+)-винной кислоты в 343 мл диметилформамида прикапывают при 80-90°C раствор 73,6 г (0,34 моль) цис-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонана в 111 мл диметилформамида. Добавляют для затравки [R,R]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонан-L-тарtrate, и медленно охлаждают до внутренней температуры 18°C. Кристаллы отфильтровывают. Фильтрат затравляют [S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонан-L-тарtrate и перемешивают до полной кристаллизации (из маточника после сгущения и выделения основания, как описано в способе I, получают обработкой D(-)-винной кислотой [S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонан-D-тарtrate). Затем отфильтровывают, промывают диметилформамидом и изопропанолом, и сушат на воздухе. Кристаллы перекристаллизовывают из 88%-ного этанола. Получают 52 г тригидрата [S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонан-L-тарtrate.

Т пл 201-204°C, [α]_D²³ = +5,2° (с=1, вода)

Соль можно перерабатывать по способу I (выделение основания) в энантиомерно чистый [S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонан.

Способ IV

а) Разделение энантиомеров цис-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабицикло[4.3.0]нонана на

[1S,6R]-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонан. Поступают аналогично примеру Б (способ II а), причем в качестве хирального вспомогательного реагента применяют D)(-)-винную кислоту, или поступают следующим образом: сгущают маточник и промывочную жидкость, содержащую [1R,6S]-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонан-L-тарtrate (из примера Б способ II а), помещают в воду и трижды экстрагируют толуолом. Водную фазу смешивают с насыщенным раствором кислого углекислого натрия, доводят значение pH до 7-8, в заключение трижды экстрагируют метилхлоридом. Объединенные метилхлоридные фазы сушат над сульфатом магния и сгущают.

Выход 14,4 г (60% от теории на первоначально введенный рацемический цис-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонан) $[\alpha]^{23}_D = -4,5^\circ$ (с=5, этанол). Эти 14,4 г (50 моль) кристаллизуют с 8,6 г (57 моль) D)(-)-винной кислоты, аналогично примеру Б, (способ II а).

Выход 8,9 г (77% от теории) [1S,6R]-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонан-D-тарtrate $[\alpha]^{23}_D = -46,2^\circ$ (с=0,5, 1н HCl), после перекристаллизации из смеси этанол/монометиловый эфир гликоля происходит дальнейшая очистка $[\alpha]^{23}_D = -59,3^\circ$ (с=0,5, 1н HCl).

5,0 г (12,7 моль) полученного таким образом диастереомерночистого тарtrate, как описано в примере Б, способ II а, переводят в свободный амин. Выход 3,0 г (96% от теории) [1S,6R]-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонана, T пл 60-61°C, $[\alpha]^{23}_D = +22,2^\circ$ (с=5, этанол).

После получения производного с ментилловым эфиром хлормуравьиной кислоты был определен, путем газовой хроматографии, избыток энантиомера 96,6%.

б) Восстановление [1S,6R]-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонана до [S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонана. Поступают аналогично примеру Б (способ II б), причем в качестве исходного продукта берут [1S,6R]-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонан.

Полученный после переработки сырой продукт оказался при получении производного с ментилловым эфиром хлормуравьиной кислоты [S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонаном.

Рацемация при восстановлении не наблюдалась.

2) [S,S]-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонан 28,4г (0,131 моль) [S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонана гидрируют в 190 мл метанола на 5,8 г палладия на активированном угле (5%) при 90°C и 90 бар в течение 5 ч. Затем отфильтровывают катализатор, промывают метанолом и фильтрат сгущают в ротационном испарителе. Остаток перегоняют без фракционирования.

Выход 15,0 г (90,5% от теории) [S,S]-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонана,

T кип 44-59°C/0,18 мбар, $[\alpha]^{22}_D = -2,29^\circ$ (неразбавл.) Чистота изомера > 99% (определялась газохроматографически после получения производного с реактивом Мошера).

Способ V

Берут 3,75 г (25 моль) L(+)-винной кислоты, растворенной в 50 мл диметилформамида при 80°C, и прикапывают 10,82 г (50 моль) цис-8-

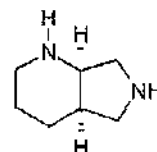
бензил-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонана в виде раствора в 15 мл диметилформамида. Дают затравку [R,R]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонан-L-тарtrate, и перемешивают один час при температуре около 72°C до завершения образования кристаллических зародышей. Затем медленно охлаждают до 15°C, отфильтровывают, и дважды промывают по 13 мл диметилформамида. Объединенные фильтраты нагревают до 80°C и смешивают с дополнительными 3,75 г (25 моль) L(+)-винной кислоты. Нагревают еще до 119°C до образования прозрачного раствора, и снова медленно охлаждают до комнатной температуры с затравкой.

[S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонан-L-тарtrate. Кристаллы отфильтровывают, последовательно промывают диметилформамидом, 2-этоксиэтанолом и этанолом, и сушат на воздухе.

Выход 9,59 г, T пл 188-192°C. Кристаллы перекристаллизовывают из 95 мл 80%-ного этанола. Получают 8,00 г тригидрата [S,S]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонан-L-тарtrate (76% от теории), который плавится при 112-118°C со вспениванием, затем опять затвердевает и снова плавится при 199-201°C $[\alpha]^{23}_D = 4,5^\circ$ (с=1 вода). Чистота изомера 98% (определялась газовой хроматографией после получения производного с ментилловым эфиром хлормуравьиной кислоты).

Пример Б

[R,R]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонан



1) [R,R]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонан

Способ I

Полученные по примеру А, способ II, кристаллы (49,2г) [R,R]-8-бензил-2,3-дизабицикло[4,3,0]нонана промывают диметилформамидом и метоксиэтанолом, и перекристаллизовывают из 300 мл метоксиэтанола. Получают 45,6г энантиомерночистого [R,R]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонан-L-тарtrate. Чистота энантиомера определялась газовой хроматографией после получения производного с ментилловым эфиром, хлормуравьиной кислоты.

T пл 121-124°C $[\alpha]^{23}_D = +22,3^\circ$ (с=1, вода)

Соль (44,5 г) переводят в свободное основание, как описано в примере А, способ 16. Получают 20,2г [R,R]-8-бензил-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонана.

T кип 107-111°C/0,04 мбар, $[\alpha]^{24}_D = -17,5^\circ$ (неразбавл.)

Способ II.

а) Разделение энантиомеров цис-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонана [1R,6S]-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонан 24,1 г (98,8 моль) цис-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабицикло[4,3,0]нонана нагревают со смесью из 410 мл этанола и 25 мл ацетонитрила в трехгорлой колбе при перемешивании до кипения с обратным холодильником. В заключение одноразово

прибавляют 14,8 г (98,8 моль) L(+)-винной кислоты. После того, как все количество винной кислоты полностью растворится, прекращают сначала обогреть, но оставляют колбу в масляной бане. Когда система охладится настолько, что раствор больше не кипит, прекращают перемешивание. При температуре 50°C происходит кристаллизация при внесении затравочных кристаллов. После выдерживания в течение ночи и охлаждения до комнатной температуры отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают небольшим количеством смеси этанол/петролейный эфир (1/1) и сушат два часа при 60°C.

Выход 9,8 г 50% от теории) [1R,6S]-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонана-L-тартрата, $[\alpha]_D^{25} = +47,7^\circ$ (с=0,5, 1н HCl). Двукратной перекристаллизацией из смеси этанола и монометилового эфира гликоля соединение подвергают дополнительной очистке $[\alpha]_D^{25} = +58,6^\circ$ (с=0,5, 1н HCl).

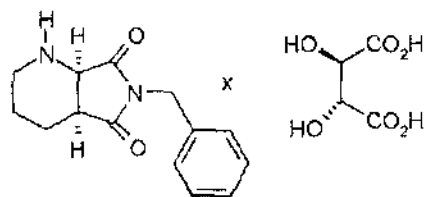
¹ЯМР (диметилсульфоксид) 7,22-7,35 (2м, 2Н, арил-Н), 4,55 (с, 2Н, бензил-CH₂), 4,28 (с, 2Н, винная кислота-CH), 3,91 (д, 1Н 1-CH), 2,97 (дд, 1Н, 6-CH), 2,53-2,66 (м, 2Н, 3-CH₂), 1,78 и 1,68 (2м, 2Н, 5-CH₂), 1,42 и 1,28 м.д. (2м, 2Н, 4-CH₂).

C₁₈H₂₂N₂O₈ (394)

Рассчитано С 54,4, Н 5,6, N 7,1, О 32,5

Найдено С 54,7, Н 5,8, N 7,1, О 32,4

Определение полной конфигурации происходило при помощи рентгеноструктурного анализа



3,6г (9,1 моль) полученного таким путем диастереомерного тартрата растворяют в воде для выделения основания и смешивают с насыщенным раствором кислого углекислого натрия до установления значения pH от 7 до 8. Водный раствор экстрагируют четыре раза по 20 мл метилхлоридом. Объединенные метилхлоридные фазы сушат над сульфатом магния и сгущают.

Выход 2,2 г (99% от теории) [1R,6S]-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонана

Т пл 60-61°C, $[\alpha]_D^{25} = +21,8^\circ$ (с=5, этанол)

Газовая хроматография дает после получения производного с метиловым эфиром хлормуравьиной кислоты избыток энантиомера 93,8%

6) Восстановление [1R,6S]-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонана до [R,R]-8-бензил-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонана

В подогретую колбу помещают в атмосфере азота 0,34г (9 моль) литийалюминийгидрида в 18 мл безводного тетрагидрофурана и прикапывают 0,73(3 моль) [1R,6S]-8-бензил-7,9-диоксо-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонана в виде раствора в 3 мл безводного тетрагидрофурана. Затем кипятят 16ч с обратным холодильником. Обработку проводят прикапыванием 0,34 мл воды в 10 мл тетрагидрофурана 0,34 мл 10%-ной натриевой щелочи, а также 1,02мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают тетрагидрофураном и фильтрат сгу-

щают. Выделяют 0,7г сырого [R,R]-8-бензил-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонана (состав газовой хроматографии 99%). При газохроматографическом определении чистоты энантиомера не наблюдалась рацемизация.

2) [R,R]-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонан

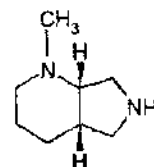
По прописи примера А2 гидрируют 19,4г (0,09 моль) [R,R]-8-бензил-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонана

Выход 9,61г (85%) [R,R]-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонана

Т кип 45-55°C/0,08 мбар, $[\alpha]_D^{25} = +2,30^\circ$ (неразбавл.)

Пример В

[5,3]-2-метил-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонан



1) [S,S]-8-бензил-2-метил-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонан

43,2г (0,2 моль) [S,S]-8-бензил-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонана смешивают с 20мл 37%-ного раствора формальдегида, 40мл воды и 24г уксусной кислоты и гидрируют 10ч. при 20°C и 20 бар над 2г палладия на активированном угле (5%). Затем фильтруют, фильтрат подщелачивают карбонатом калия и продукт экстрагируют трет-бутилметиловым эфиром. После сушки над сульфатом натрия сгущают, и остаток перегоняют в вакууме.

Выход 14,8г, Т кип 114-124°C/0,14 мбар

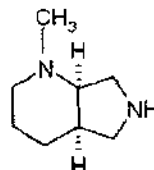
2) [S,S]-2-метил-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонан

12,9г (56 моль) [S,S]-8-бензил-2-метил-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонана гидрируют в 90мл метанола при 90°C и 90бар над 1,1г палладия на активированном угле (5%). Затем фильтруют, фильтрат упаривают в ротационном испарителе, и остаток перегоняют в вакууме.

Выход 5,5г энантиомерного [S,S]-2-метил-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонана (определено получением производного с реактивом Мошера) Т кип 78-81°C/14мбар

Пример Г

[R,R]-2-метил-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонан

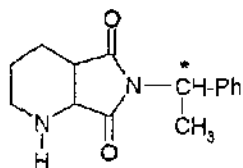


Соединение получают по описанному в примере В способу, исходя из 43,2г (0,2 моль) [R,R]-8-бензил-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонана

Выход 4,9г [R,R]-метил-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонана, Т кип 30-33°C/0,12 мбар

Пример Д

Цис-7,9-диоксо-8-([S]1-фенилэтил)-2,8-дизабиицикло [4 3 0]нонан



1) ([S]-1-фенилэтил) имид пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты

Берут 74,5г (0,5 моль) ангидрида пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты, растворенного при 20°C в 500мл диоксана, и прикапывают 60,5г (0,5 моль) S(-)-1-фенилэтиламина, после чего повышают температуру до 33°C. Перемешивают еще один час, затем сгущают в ротационном испарителе и удаляют оставшийся растворитель при 40°C/0,1 мбар. Остаток поглощают в 245г (2,4 моль) уксусного ангидрида, смешивают с 4,9г (0,006 моль) безводного ацетата натрия, и перемешивают 1 ч при 100°C. После охлаждения, при хорошем перемешивании выливают на 1л ледяной воды, отсасывают, промывают холодной водой и сушат на воздухе. Сырой продукт (114г, Т пл 112-114°C) перекристаллизовывают из 285мл метанола.

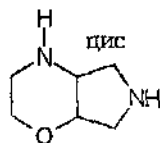
Выход 96,3г (76%), Т пл 115-117°C, $[\alpha]_D^{22} = -46,9^\circ$ (с=2 этанол).

2) Цис-7,9-диоксо-8-([S]-1-фенилэтил)-2,8-диазабицикло[4,3,0]нонан

79,7г (0,316 моль) ([S]-1-фенилэтил)-имида пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты гидрируют в 600мл тетрагидрофурана при 90°C /100бар над 10г палладия на активированном угле. После окончания поглощения водорода отфильтровывают катализатор, и фильтрат полностью сгущают. Получают 83,7г вязкого остатка. Содержание 95% Н-ЯМР (дейт. хлороформ, 200 МГц) 1,4-1,7 (м, 3H), 1,82 и 1,83 (2д, 3H), 1,9-2,05 (м, 1H), 2,28 (шир с, 1H), 2,54-2,86 (м, 3H), 3,77 (д, 1H), 5,39 (кв, 1H), 7,24-7,48 м д (м, 5H).

Пример Е

Цис-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан



1) Транс-1-бензоил-3-бром-4-(2-гидроксиэтоксипирролидин

Растворяют 95г (0,55 моль) 1-бензоил-3-пирролина в 380г этиленгликоля и добавляют при комнатной температуре 101г (0,57 моль) N-бромсукцинимиды пятиграммовыми порциями в течение 2 ч. После этого перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, выливают на воду, экстрагируют метилхлоридом, сушат над сульфатом магния и раствор сгущают. Остаток (188г) хроматографируют на силикагеле с этилацетатом. Выход 136,5г (78% от теории).

содержание по газовой хроматографии 99%

2) Транс-1-бензоил-3-бром-4-(2-тозилоксиэтоксипирролидин

Растворяют 92г (0,239 моль) транс-1-бензоил-3-бром-4-(2-гидроксиэтоксипирролидина, 32г (0,316 моль) триэтиламина и 4-диметиламинопиридина в 750мл толуола, и прикапывают 60г

(0,31 моль) тозилхлорида в 450мл толуола. Перемешивают два дня при комнатной температуре, добавляют воду, отделяют водную фазу и экстрагируют ее толуолом. Тoluольные растворы промывают 10%-ной соляной кислотой, сушат над сульфатом магния, сгущают, растворяют в этилацетате, и фильтруют через силикагель. Фильтрат сгущают.

Выход 125г (91% от теории). Тонкослойная хроматография показывает однородное соединение.

3) Цис-8-бензоил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан

Нагревают 124г (0,265 моль) транс-1-бензоил-3-бром-4-(2-тозилэтоксипирролидина с 86г (0,8 моль) бензиламина в 1,5л ксилола в течение ночи с обратным холодильником. Отфильтровывают соль бензиламина и фильтрат сгущают. Выход сырого продукта 91,2г.

4) Цис-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан

Нагревают 91г (0,265 моль) цис-8-бензоил-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана с 200мл концентрированной соляной кислоты и 140мл воды в течение ночи с обратным холодильником. После охлаждения отфильтровывают бензойную кислоту, сгущают до половины объема, подщелачивают раствором карбоната калия, экстрагируют хлороформом, сушат над карбонатом калия, сгущают и перегоняют.

Выход 30,7г (48,8% от теории), Т кип 134-142°C/0,6 мбар. Содержание по газовой хроматографии 92%.

5) Дигидрохлорид цис-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана. Гидрируют 26г (0,11 моль, 92%-ного) цис-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана в 180мл этанола и 19мл концентрированной соляной кислоты с помощью 3 г палладия на активированном угле (10% Pd) при 100°C и давлении водорода 100бар. Отфильтровывают катализатор, сгущают фильтрат и сушат выделившиеся кристаллы в эксикаторе над пятиоксидом фосфора.

Выход 17,1г (77% от теории). Т пл 244-250°C.

Пример Ж

Разделение энантиомеров цис-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана

Помещают 150,1г (1 моль) D(-)-винной кислоты при 60-65°C в 700 мл метанола и прикапывают раствор 218,3г (1 моль) цис-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана в 300мл метанола. Затем дают медленно охладиться до 49°C до тех пор, пока раствор не помутнеет, затравляют полученными в предыдущем опыте кристаллами 1R,6S-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана-D-тарtrate, перемешивают 30мин при этой температуре до образования зародышей кристаллов, и медленно охлаждают до 0-3°C. После фильтрации промывают охлажденной до 0°C смесью из 200мл этанола и 100мл метанола, и затем три раза по 300мл этанола, в заключение продукт сушат на воздухе.

Выход 160г 1R,6S-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан тарtrate (87% от теории). Т пл 174,5-176,5°C.

Чистота изомера > 97% (после превращения с 1-фенилэтилизотиоцианатом и определения методом жидкостной хроматографии под давлением)

$[\alpha]^{23}_D = +24,0^\circ$ ($c=1$, метанол)

156,9г первого кристаллизата перекристаллизовывают из 1500мл метанола. Выход 140,0г (90% от теории). Т пл 176-177°C $[\alpha]^{23}_D = +25,2^\circ$ ($c=1$, метанол)

Метанольные маточки первой кристаллизации упаривают в ротационном испарителе. Сиропообразный остаток (236г) растворяют в 500 мл воды, с помощью 250мл 6N натриевой щелочи устанавливают pH 12-13, трижды экстрагируют толуолом по 350 мл. Экстракт сушат над карбонатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток, 113,1г коричневого масла, которое содержит по данным газохроматографического анализа, 97% цис-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4.3.0]нонана, без очистки используется для получения 1S,6R-энантиомера

113,1г (0,518 моль) сырого обогащенного 1S,6R-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4.3.0]нонана растворяют в 155мл метанола и прикапывают к кипящему раствору 77,8г (0,518 моль) L(+)-винной кислоты в 363мл метанола. Уже во время прикапывания образуется постепенно каша кристаллов. Перемешивают 1ч при 60°C, и затем медленно в течение двух часов охлаждают до 0°C. Кристаллы отфильтровывают и промывают охлажденной до 0°C смесью (2:1) из этанола и метанола, и в заключение промывают трижды этанолом. Затем сушат на воздухе

Выход 145,5г 1S,6R-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-L-тартрата (79% от теории). Т пл 174,5-176,5°C

Чистота изомера > 97% (после превращения с 1-фенилэтилизотиоцианатом по данным жидкостной хроматографии под давлением) $[\alpha]^{23}_D = -24,0^\circ$ ($c=1$, метанол)

Выделение энантиомерно чистого основания

144г (0,39моль) 1S,6R-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4.3.0]нонан тартрата растворяют в 250мл воды и обрабатывают 175мл (1,05моль) 6N натриевой щелочи. Выделившееся масло помещают в 500мл толуола, отделяют органическую фазу и водную фазу трижды экстрагируют по 250мл толуола. Объединенные органические фазы сушат над углекислым натрием. Фильтруют и упаривают в ротационном испарителе. Остаток перегоняют в глубоком вакууме на колонке (20см) типа Вигре

Выход 81,6г (96% от теории) 1S,6R-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4.3.0]нонана

Т кип 120-139°C/0,04-0,07 мбар. Содержание 100% (определено газохроматографически). Плотность $d=1,113$ г/мл $[\alpha]^{23}_D = -60,9^\circ$ (неразбавл). Дистилляционный остаток 0,12г

Подобным образом было получено из 139,2г (0,376моль) 1R,6S-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4.3.0]нонантартрата 76,0г (83% от теории) 1R,6S-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4.3.0]нонана $[\alpha]^{23}_D = +61,2^\circ$ (неразбавл)

Описанное для цис-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4.3.0]нонана, разделение энантиомеров проводят аналогично с транс-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4.3.0]нонаном до R,R- и S,S-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4.3.0]нонана

Пример 3

1) Трет бутиловый эфир 3S,4S-4-аллилокси-3-гидроксипирролидин-1-карбоновой кислоты

Помещают 16,5г (0,55 моль) 80%-ного гидрида натрия в 500мл абсолютного диоксана и прикапывают при 60°C 107,5г (0,53 моль) трет бутилового эфира S,S-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты, растворенного в горячем виде в абсолютном диоксане. Перемешивают еще час при 60°C и затем прикапывают 64г (0,53 моль) аллилбромид. В заключение перемешивают три часа при 60°C, упаривают, и остаток растворяют в 200 мл воды и 600мл метанола. Трижды экстрагируют по 200мл пентана, отгоняют метанол в ротационном испарителе, разбавляют 200мл воды и экстрагируют метиленхлоридом. Метиленхлоридный раствор сушат над сульфатом магния, упаривают и растворяют в трет бутилметилом эфире (200мл). Спустя ночь выкристаллизовывается 9г продукта (44 моль). Эфирный раствор сгущают и перегоняют

Выход 83г (80% от теории, считая на возвращенный исходный продукт и диаллиловый эфир). Т кип 149°C/0,7мбар до 159°C/0,9мбар

Дистиллят содержит 5% исходного продукта реакции и 4% диаллилового эфира

$[\alpha]^{23}_D = -10,5^\circ$ ($c=1$, метанол)

2) Трет бутиловый эфир 3S,4S-3-гидрокси-4-(2-гидроксиэтокси)-пирролидин-1-карбоновой кислоты

Растворяют 64г (0,34моль, 91%-ного) трет бутилового эфира 3S,4S-4-аллилокси-3-гидроксипирролидин-1-карбоновой кислоты в 250мл метанола, охлаждают до 0°C и пропускают через раствор озона до тех пор, пока подключенная промывочная емкость с раствором йодистого калия не покажет появления озона и тем самым завершение реакции. Остатки озона вытесняют азотом

Затем восстанавливают полученный озонид при 0°C с 18г натрийборгидрида, который прибавляют порциями по 1г. В заключение перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, смесь сгущают, разбавляют водой, смешивают с 20г карбоната калия и экстрагируют пять раз по 100мл метиленхлоридом. Органические растворы сушат над сульфатом магния и сгущают

Выход 65,8г (100% от теории). Продукт 91%-ный (газохроматогр) $[\alpha]^{23}_D = -15,2^\circ$ ($c=0,97$, метанол)

5) 3S,4S-1-трет бутоксикарбонил-3-тозилокси-4-(2-тозилоксиэтокси)-пирролидин

2,7г (10 моль, 91%-ного) трет бутилового эфира

3S,4S-3-гидрокси-4-(2-гидроксиэтокси)-пирролидин-1-карбоновой кислоты вносят в 30 мл метиленхлорида, прибавляют 6мл 45%-ной натриевой щелочи и 0,1г бензилтриэтиламмонийхлорида и прикапывают затем при охлаждении раствор 2,85г (20 моль) тозилхлорида в 10 мл метиленхлорида. В заключение перемешивают еще один час при комнатной температуре, выливают на 20мл воды, отделяют органическую фазу и экстрагируют водную фазу метиленхлоридом. Органические фазы сушат над сульфатом натрия и сгущают. Выход 5г (90% от теории). Продукт однородный (тонкослойная хроматография)

3) Трет бутиловый эфир 1S,6R-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан-8-карбоновой кислоты

Нагревают 87г (156 моль) 3S,4S-1-трет бутоксикарбонил-3-тозилокси-4-(2-тозилоксиэтокси)-пирролидина с 58г (0,54 моль) бензиламина в 1л ксилола в течение ночи с обратным холодильником. Охлаждают, отфильтровывают выпавшую соль бензиламина и остаток сгущают. Выход 43г (58% от теории). Продукт 67%-ный (газохроматографически).

4) 1S,6R-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан

Нагревают 43г (90 моль) трет бутилового эфира 1S,6R-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана в 35мл концентрированной соляной кислоты и 35мл воды с обратным холодильником до окончания выделения двуокиси углерода. Подщелачивают карбонатом калия, экстрагируют хлороформом, сушат органические растворы над сульфатом магния, сгущают и дважды перегоняют на колонке (20мл) типа Вигре.

Выход 11,1г (55% от теории). Т кип 108-115°C/0,07мбар, $[\alpha]^{23}_D = -58,3^\circ$ (неразбавл.)

Пример И

1) Трет бутиловый эфир 3R,4R-4-аллилокси-3-гидроксипирролидин-1-карбоновой кислоты

Взаимодействие происходит аналогично примеру 3 1) с трет бутиловым эфиром R,R-3,4-дигидроксипирролидин-1-карбоновой кислоты.

Т кип 145°C/0,1мбар $[\alpha]^{23}_D = +9,5^\circ$ (с=1,0, метанол). Продукт 95%-ный (газохроматографически).

2) Трет бутиловый эфир 3R,4R-3-гидрокси-4-(2-гидроксиэтокси)-пирролидин-1-карбоновой кислоты

Взаимодействие происходит аналогично примеру 3 2) с трет бутиловым эфиром 3R,4R-4-аллилокси-3-гидроксипирролидин-1-карбоновой кислоты.

Выход 99% от теории (0,175 молярная нагрузка). $[\alpha]^{20}_D = +16,5^\circ$ (с=0,94, метанол).

3) 3R,4R-1-трет бутоксикарбонил-3-тозилокси-4-(2-тозилоксиэтокси)-пирролидин

Взаимодействие происходит аналогично примеру 3 3) с трет бутиловым эфиром 3R,4R-3-гидрокси-4-(2-гидроксиэтокси)-пирролидин-1-карбоновой кислоты.

Выход количественный (0,11 молярная нагрузка).

4) Трет бутиловый эфир 1R,6S-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан-8-карбоновой кислоты

Взаимодействие происходит аналогично примеру 3 4) с 3R,4R-1-бутоксикарбонил-3-тозилокси-4-(2-тозилоксиэтокси)-пирролидином.

Выход 40% от теории (0,1 молярная нагрузка).

5) 1R,6S-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан

Взаимодействие происходит аналогично примеру 3 5) с трет бутиловым эфиром 1R,6S-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан-8-карбоновой кислоты.

Выход 63% от теории (40 молярная нагрузка). Т кип 120°C/0,06мбар.

Продукт 95%-ный (газохроматографически). $[\alpha]^{23}_D = +58,5^\circ$ (неразбавл.)

Пример К

1) Дигидрохлорид 1S,6R-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана

Гидрируют 7,5г (34,4 моль) 1S,6R-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана в 200мл этанола при добавлении 7мл концентрированной соляной кислоты с 1г палладия на активированном угле (10% Pd) при 100°C и 100 бар. Отфильтровывают катализатор и промывают его многократно водой. Водный фильтрат сгущают, после чего остаток кристаллизуется. Кристаллы тщательно перемешивают с этанолом, отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 4,6г (66,5% от теории). Т пл 233-235°C.

3) 1S,6R-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан

Гидрируют 59г (0,27 моль) 1S,6R-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана в 500 мл этанола с 5г палладия на активированном угле (10% Pd) при 120°C и 120 бар. Катализатор отфильтровывают, фильтрат сгущают и остаток перегоняют. Выход 32,9г (95% от теории). Т кип 65°C/0,03мбар $[\alpha]^{28}_D = +8,2^\circ$ (неразбавл.). Чистота >99,5% (после дериватизации с реактивом Мошера).

Пример Л

1) Дигидрохлорид 1R,6S-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана

Взаимодействие происходит аналогично примеру К 1) с 1R,6S-5-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонаном.

Выход 77% от теории (23,8 молярная нагрузка).

Т пл 230-232°C.

2) 1R,6S-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан

Взаимодействие происходит аналогично примеру К 2) с 1R,6S-бензил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонаном. Выход 93,3% от теории (1,58 молярная нагрузка). Т кип 63-65°C/0,03мбар $[\alpha]^{23}_D = -8,4^\circ$ (неразбавл.). Чистота изомера >99,5% (дериватизация с реактивом Мошера).

1R,6S-соответ 1S,6S-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан могут быть получены аналогично.

Пример М

Дигидробромид 1R,6S-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана

1) 1R,6S-(1R-фенилэтил)-8-тозил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан

Нагревают 101,8г (0,196 моль) транс-3-бром-1-тозил-4-(2-тозилоксиэтокси)-пирролидина и 72г (0,584 моль) R-(+)-1-фенилэтиламина в 900мл ксилола в течение ночи с обратным холодильником. Промывают охлажденный раствор 2 н натриевой щелочью, сушат над карбонатом калия, удаляют осушитель и раствор сгущают. При охлаждении из остатка выделяются кристаллы, которые отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси 750мл промывочного бензина и 200мл н-бутанола. Выход 16г (39% от теории, оптически чистый материал). Т пл 188°C $[\alpha]^{28}_D = +103,7^\circ$ (с=1 хлороформ).

2) 1R,6S-8-тозил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан

Гидрируют 13г (33,6 моль) 1R,6S-5-(1R-фенилэтил)-8-тозил-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана в 200мл этанола над 2,5г палладия на активированном угле (10% Pd) при 100°C и 100 бар. Отфильтровывают катализатор, фильтрат

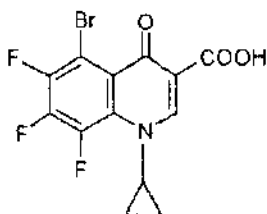
сгущают и перекристаллизовывают из 30 мл толуола. Выход 7,5г (79% от теории). Т пл 160-161°C [α]_D²⁵ = +17,5° (с=1,21, хлороформ).

3) Дигидробромид 1R,6S-2-окса-5,8-дизабицикло[4,3,0]нона-2-нона. Растворяют 7г (24,8 моль) 1R,6S-8-тозил-2-окса-5,8-дизабицикло[4,3,0]нона в 25мл 33%-ного раствора бромистого водорода на ледяной уксусной кислоте, прибавляют 5г фенола и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Разбавляют диизопропиловым эфиром, отфильтровывают выкристаллизовавшуюся соль и сушат ее на воздухе. Выход 5 г.

Дериватизация с реактивом Мошера и газохроматографический анализ показывают лишь определяемый энантиомер (чистота изомера ≥99,5%).

Пример Н

5-бром-1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



1) 2-бром-3,4,5,6-тетрафтор-бензоилхлорид 365г (1,33 моль) 2-бром-3,4,5,6-тетрафторбензойной кислоты вносят в 2л тионилхлорида и смесь нагревают 11 ч с обратным холодильником до прекращения выделения газа. Избыточный тионилхлорид отгоняют в вакууме и остаток перегоняют.

Выход 330г (85% от теории). Т кип 81-85°C/3-5ммбар.

2) Диэтиловый эфир (2-бром-3,4,5,6-тетрафторбензоил)-малоновой кислоты.

Вносят 15,9г (0,167 моль) хлорида магния в 150мл безводного ацетонитрила (высушенного над цеолитом) и при охлаждении прикапывают 26,9г (0,167 моль) диэтилового эфира малоновой кислоты. Охлаждают до 0°C, прикапывают 46мл (33,7г = 0,33 моль) триэтиламина и перемешивают 30мин. В заключение прикапывают 48,9г (0,168 моль) 2-бром-3,4,5,6-тетрафторбензоилхлорида, еще перемешивают один час при 0°C, и смесь выдерживают в течение ночи при комнатной температуре. Смешивают с 100мл 5н соляной кислоты, трижды экстрагируют метиленхлоридом, сушат над сульфатом натрия и сгущают в вакууме. Сырой продукт 62,7г.

3) Этиловый эфир (2-бром-3,4,5,6-тетрафторбензоил)-уксусной кислоты.

80г сырого диэтилового эфира (2-бром-3,4,5,6-тетрафторбензоил)-малоновой кислоты вносят на 150мл воды, смешивают с 0,6г толуолсульфокислоты и нагревают 6 ч с обратным холодильником. Экстрагируют метиленхлоридом, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и сгущают.

Выход сырого продукта 46 г.

Т кип (пробная дистилляция в шаровой трубке) 150-160°C (печь)/3ммбар.

Масс-спектр m/e 342 (M^+), 279 ($M^+ - OC_2H_5$), 263 ($M^+ - Br$), 257, 255 ($M^+ - CH_2CO_2C_2H_5$), 235 (263-28).

4) Этиловый эфир 2-(2-бром-3,4,5,6-тетрафторбензоил)-3-этоксиакриловой кислоты.

Вносят 45г сырого этилового эфира (2-бром-3,4,5,6-тетрафторбензоил)-уксусной кислоты в 32,2г (0,31 моль) уксусного ангидрида и 28,4г (0,19 моль) триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты и нагревают 2 ч с обратным холодильником. Избыточный реагент удаляют сначала в вакууме, затем в глубоком вакууме (температура бани 120-130°C) и сырой продукт подают на следующую стадию.

Выход сырого продукта 50 г.

5) Этиловый эфир 2-(2-бром-3,4,5,6-тетрафторбензоил)-3-циклопропиламиноакриловой кислоты.

50,7г сырого продукта со стадии 4) в 90 мл этанола по каплям смешивают при охлаждении льдом с 8,6г (0,15 моль) циклопропиламина, смесь перемешивают при комнатной температуре, оставляют на ночь, еще раз хорошо охлаждают, отфильтровывают кристаллизат, промывают холодным метанолом и сушат.

Выход 29г (42% после четырех стадий). Т пл 103-105°C (из этанола).

6) Этиловый эфир 5-бром-1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

28г (68 моль) этилового эфира 2-(2-бром-3,4,5,6-тетрафторбензоил)-3-циклопропиламиноакриловой кислоты нагревают в 88 мл диметилформамида с 6,9г (164 моль) фторида натрия 6 ч с обратным холодильником. Смесь после охлаждения выливают в воду, отфильтровывают выпавший осадок (красный), промывают большим количеством воды и сушат при 80°C в воздушном шкафу.

Выход сырого продукта 27,3г.

Т пл 150-170°C, после перекристаллизации из монометилового эфира гликоля Т пл 187-191°C.

7) 5-Бром-1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.

Вносят 26,7г (68 моль) сырого этилового эфира 5-бром-1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в смесь из 165 мл уксусной кислоты, 110 мл воды и 18 мл концентрированной серной кислоты, и нагревают 2 ч с обратным холодильником. Охлажденную реакционную смесь выливают в ледяную воду, отфильтровывают выпавший осадок, промывают большим количеством воды и сушат в воздушном шкафу при 80°C.

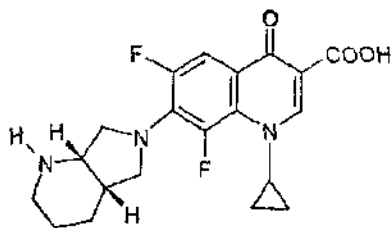
Выход 19,7 (80% от теории). Т пл 208-210°C (с разложением), после перекристаллизации из монометилового эфира гликоля Т пл 212-214°C (с разложением).

¹ЯМР (диметилсульфоксид, 8,73 с (1H у C-2), 4,16 м (1H, циклопропил), 1,2 м (4H, циклопропил) [м.д.]).

Масс-спектр m/e 361 ($M^+ - H_2O$), 317 ($M - CO_2$), 41 (100%, C_3H_5).

Нижеследующие примеры поясняют получение новых соединений формулы (I).

Пример 1



А 1-циклопропил-7-([S,S]-2,8-диазабicyclo[4 3 0]нон-8-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота

141,5г (0,5 моль) 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты нагревают 1 ч с обратным холодильником в смеси из 1500 мл ацетонитрила и 750 мл диметилформамида в присутствии 55г (0,5 моль) 1,4-дизабicyclo[2 2 2]октана с 69,25г (0,55 моль) (+)-[S,S]-2,8-дизабicyclo[4 3 0]нонана (чистота изомера 99,5%, газовая хроматография 99,8%-ный) Суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой и затем перемешивают еще с 1 л воды (pH7) Отфильтровывают и сушат при 60°C в воздушном шкафу Выход 163,4г (84% от теории) Т пл 249-251°C (с разложением)

Б Гидрохлорид (-)-1-циклопропил-7-([S,S]-2,8-дизабicyclo[4 3 0]нон-8-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

6 0г (15 4 моль) 1-циклопропил-7-([S,S]-2,8-дизабicyclo[4 3 0]нон-8-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты растворяют в 40 мл полуконцентрированной соляной кислоты при 60°C и фильтруют раствор гидрохлорида Фильтрат сгущают наполовину, охлаждают льдом и смешивают с 40 мл этанола Отфильтровывают желтый кристаллизат, промывают этанолом и сушат при 60°C в глубоком вакууме, при этом окраска осветляется Получают 5,51г (84% от теории) гидрохлорида, который уже очень чистый Для дальнейшей очистки растворяют его в 50мл воды при нагревании Желтый раствор смешивают с 5мл полуконцентрированной соляной кислоты, охлаждают льдом, отфильтровывают выпавший кристаллизат, хорошо промывают этанолом и сушат сначала при комнатной температуре, и затем в глубоком вакууме при 100°C

Выход: 4,64г (70,8% от теории)

Т пл 324-325°C (с разложением) Тонкослойная хроматография (силикагель, дихлорметан/метанол/17%-ный водный аммиак = 30 8 1), однородный, $R_f=0,3$ [α]_D²⁵ = -256° (с=0,5, вода)

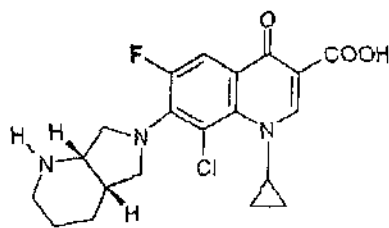
Состав 99,4% (жидкостная хроматография под давлением)

$C_{20}H_{21}F_2N_3O_3 \cdot HCl$ (425,5)

Рассчитано С 56,4, Н 5,2, N 9,9, Cl 8,8

Найдено С 56,3, Н 5,4, N 9,8, Cl 8,3

Пример 2



А 8-хлор-1-циклопропил-7-([S,S]-2,8-дизабicyclo[4 3 0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота

Параллельно готовят и одновременно перерабатывают 2 реакционные смеси следующего состава 180г (0,6 моль) 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты нагревают в смеси из 1,8 л ацетонитрила и 900 мл диметилформамида в присутствии 99г (0,88 моль) 1,4-дизабicyclo[2 2 2]октана с 84г (0,67 моль) (+)-[S,S]-2,8-дизабicyclo[4 3 0]нонана 1 ч с обратным холодильником (внутренняя температура 80,5°C) Желтый раствор охлаждают и смешивают с затравочными кристаллами (получены из 5 мл пробы, которую сгустили, остаток растерли с ацетонитрилом) Перемешивают 2 ч при температуре около 3°C, выпавший осадок из двух смесей быстро отфильтровывают, промывают ацетонитрилом и вносят в 1,5 л ледяной воды Сначала жидкая, хорошо перемешиваемая суспензия спустя приблизительно 10 мин превращается в трудно перемешиваемую массу, которая разбавляется дополнительными 150 мл воды Отфильтровывают, промывают водой и сушат в воздушном сушильном шкафу при 80°C

Выход 402г (82,7% от теории), светло-желтый продукт Т пл 193-196°C (с разложением) R_f (силикагель, метилхлорид/метанол/17%-ный водный аммиак=30 8 1) 0,4

Б Гидрохлорид 8-хлор-1-циклопропил-7-([S,S]-2,8-дизабicyclo[4 3 0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

13,1г (32 моль) 8-хлор-1-циклопропил-7-([S,S]-2,8-дизабicyclo[4 3 0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты суспендируют в 50 мл воды и переводят в раствор добавкой 50 мл полуконцентрированной соляной кислоты Фильтруют через стеклянный фильтр, сгущают в вакууме и перемешивают остаток с приблизительно 300 мл абсолютного этанола Суспензию охлаждают льдом, отфильтровывают осадок промывают этанолом и сушат сначала при комнатной температуре, и затем при 100°C в вакууме

Выход 13,4г (93,8% от теории) Т пл 328-330°C (с разложением)

R_f (силикагель, метилхлорид/метанол/17%-ный водный аммиак = 30 8 1) 0,4

Состав 99,9%-ный (жидкостная хроматография под давлением)

[α]_D²⁴ = -164,4°

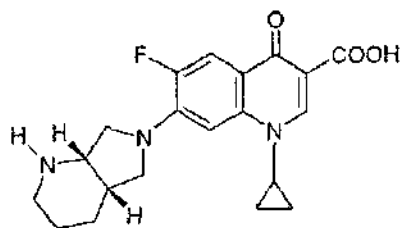
(с=0,45, вода)

$C_{20}H_{21}ClFN_3O_3 \cdot HCl$ 9442,3)

Рассчитано С 54,3, Н 5,0, N 9,5, Cl 16,0

Найдено С 54,3, Н 5,0, N 9,5, Cl 16,0

Пример 3



Аналогично примеру 1 получают с 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолин-карбоновой кислотой

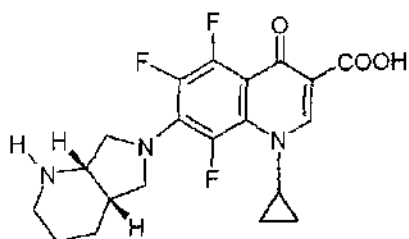
А 1-циклопропил-7-((1S,2S)-2,8-дизабикло[4.3.0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолин-карбоновую кислоту Т пл 256-258°C (с разложением)

Б Гидрохлорид 1-циклопропил-7-((1S,2S)-2,8-дизабикло[4.3.0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т пл >320°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{25} = -90,6^\circ$ (с=0,48, вода)

Пример 4



А 6г (20 моль) 1-циклопропил-5,6,7,8-тетрафтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты нагревают в смеси из 40 мл ацетонитрила и 20 мл N-метилпирролидона в присутствии 2,2г (20 моль) 1,4-дизабикло[2.2.2]октана с 2,7г (21,4 моль) (+)-[S,S]-2,8-дизабикло[4.3.0]нонана один час с обратным холодильником. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ацетонитрилом и сушат при 100°C/12мбар

Выход 6,7г (82,3 от теории) 1-циклопропил-7-((1S,2S)-дизабикло[4.3.0]нон-8-ил)-5,6,7-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т пл 257-259°C (с разложением), после перекристаллизации из монометилового эфира гликоля т пл 260-265°C (с разложением)

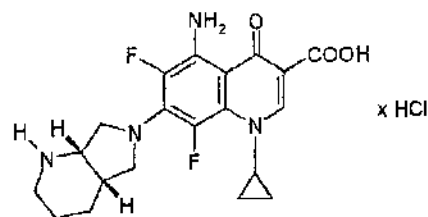
Б 1,5г (3,7 моль) продукта со стадии А вносят в 6 мл 1н соляной кислоты. Вскоре выпадает гидрохлорид который отфильтровывают, дважды промывают этанолом по 2,5 мл и сушат при 100°C/12мбар

Выход 1,4г (85,7% от теории) гидрохлорида 1-циклопропил-7-((1S,2S)-2,8-дизабикло[4.3.0]нон-8-ил)-5,6,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолин-карбоновой кислоты

Т пл > 310°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{25} = -272^\circ$ (с=0,5, вода)

Пример 5



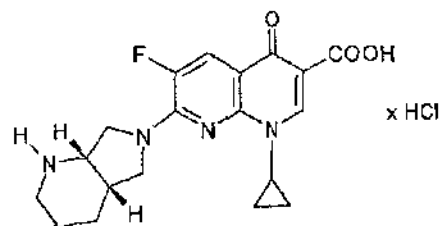
5,2г (13 моль) продукта из примера 4А смешивают в 80 мл пиридина в автоклаве с 15 мл жидкого аммиака и нагревают 12 ч до 130°C. Затем охлаждают, спускают давление в автоклаве, смесь концентрируют, остаток обрабатывают ацетонитрилом в ультразвуковой бане. Нерастворившийся осадок отфильтровывают, остаток растворяют, а, приблизительно, 150 мл воды при нагревании, раствор фильтруют и осаждают гидрохлорид 10мл полуконцентрированной соляной кислоты, отфильтровывают и сушат при 100°C в воздушном сушильном шкафу. Полученный продукт суспендируют в 100 мл монометилового эфира гликоля при 110-115°C и переводят в раствор добавкой 38мл полуконцентрированной кислоты. Раствор фильтруют в горячем виде через стеклянный фильтр, охлаждают и отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают этанолом и сушат при 120°C/12мбар

Выход 2,5г (44% от теории) гидрохлорида 5-амино-1-циклопропил-7-((1S,2S)-2,8-дизабикло[4.3.0]нон-8-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т пл > 335°C (с разложением, темнеет уже ниже 335°C)

$[\alpha]_D^{25} = -280,8^\circ$ (с=0,53, вода)

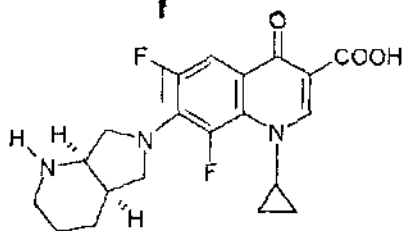
Пример 6



1,4г (5 моль) 7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты перемешивают в 15 мл ацетонитрила с 1,3г (10,3 моль) (+)-[S,S]-2,8-дизабикло[4.3.0]нонана в отсутствии воды 1 ч при комнатной температуре. Спустя ночь отфильтровывают, промывают ацетонитрилом и очищают путем хроматографии на силикагеле (растворитель метилхлорид/метанол/17%-ный водный аммиак 30/8/1, R_f=0,4). Полученную 1-циклопропил-7-((1S,2S)-дизабикло[4.3.0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту растворяют в 15 мл полуконцентрированной соляной кислоты, раствор упаривают и остаток размешивают с этанолом. Осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат при 120°C/12мбар

Выход 960 мг (47% от теории) гидрохлорида 1-циклопропил-7-((1S,2S)-2,8-дизабикло[4.3.0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты Т пл 345-346°C (с разложением)

$[\alpha]^{30}_D = +5,4^\circ$ (с=0,5, вода)
Пример 7



Аналогично примеру 1 получают с (-)-[R,R]-2,8-дизабисцикло[4 3 0]нонаном

А 1-циклопропил-7-([R,R]-2,8-дизабисцикло[4 3 0]нон-8-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбовую кислоту

Т пл 247-249°C (с разложением)

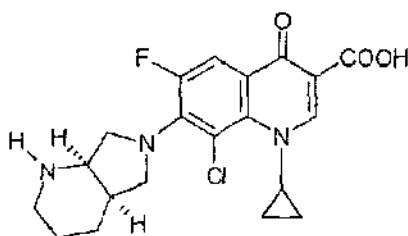
Б Гидрохлорид 1-циклопропил-7-([R,R]-2,8-дизабисцикло[4 3 0]нон-8-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбовой кислоты

Т пл 322-326°C (с разложением) Состав (жидкостная хроматография под давлением) 99,4%

Чистота изомера 98,6 %

$[\alpha]^{24}_D = +250^\circ$ (с=0,5, вода).

Пример 8



Аналогично примеру 2 получают с (-)-[R,R]-2,8-дизабисцикло[4 3 0]нонаном

А 8-хлор-1-циклопропил-7-([R,R]-2,8-дизабисцикло[4 3 0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-хинолинкарбовую кислоту

Т пл 192-195°C (с разложением)

Б Гидрохлорид 8-хлор-1-циклопропил-7-([R,R]-2,8-дизабисцикло[4 3 0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбовой кислоты

Т пл 323-324°C (с разложением) Состав (жидкостная хроматография под давлением) 99,97%

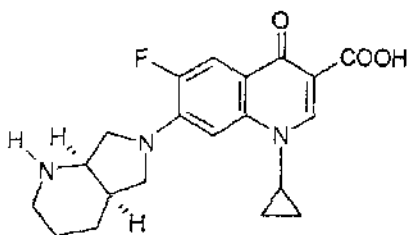
$[\alpha]^{24}_D = +164,5^\circ$ (с=0,53, вода)

$C_{20}H_{21}ClFN_3O_3 \cdot HCl$ (442,3)

Рассчитано С 54,3 Н 5,0, N 9,5, Cl 16,0

Найдено С 54,2, Н 5,0, N 9,5, Cl 16,1

Пример 9



Аналогично примеру 1 получают из 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбовой кислоты и (-)-[R,R]-2,8-дизабисцикло[4 3 0]нонаном

А 1-циклопропил-7-([R,R]-2,8-дизабисцикло[4 3 0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбовую кислоту

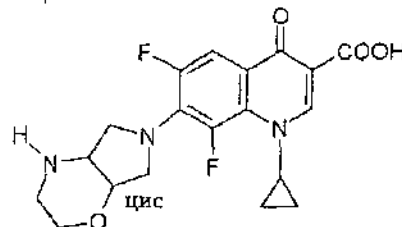
Т пл 254-258°C (с разложением)

Б 1-циклопропил-7-([R,R]-2,8-дизабисцикло[4 3 0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбовую кислоту

Т пл выше 320°C разложение

$[\alpha]^{24}_D = +92,5^\circ$ (с=0,53, вода)

Пример 10



А 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-((1R,6S)-2-окса-5,8-дизабисцикло[4 3 0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбовая кислота

1,43г (5 моль) 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбовой кислоты нагревают с обратным холодильником в течение одного часа в смеси из 15мл ацетонитрила и 75мл диметилформамида в присутствии 0,67г (6моль) 1,4-дизабисцикло[2 2 2]октана с 0,74г (5,4моль) 93%-ного цис-2-окса-5,8-дизабисцикло[4 3 0]нонаном. Суспензию сгущают, остаток перемешивают с водой, осадок отфильтровывают и сушат при 80°C в вакууме

Выход 1,67г (85,4% от теории)

Т пл 210-212°C (с разложением)

Б Гидрохлорид 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-((1R,6S)-2-окса-5,8-дизабисцикло[4 3 0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбовой кислоты 1,6г (4 моль) продукта со стадии А растворяют в 120 мл полуконцентрированной соляной кислоты при 60°C, раствор сгущают, остаток промывают этанолом, и осадок отфильтровывают и сушат при 90°C в вакууме. Выход 1,57г

Т пл 300-303°C (с разложением) Состав по жидкостной хроматографии под давлением 97%

В Аналогично примеру 10А получают с 1R,6S-2-окса-5,8-дизабисцикло[4 3 0]нонаном 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-((1R,6S)-2-окса-5,8-дизабисцикло[4 3 0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбовую кислоту с т пл 204-206°C (с разложением)

Г Аналогично примеру 10Б получают с бетанином из примера 10В гидрохлорид 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-((1R,6S)-2-окса-5,8-дизабисцикло[4 3 0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбовой кислоты с т пл 324-325°C (с разложением) $[\alpha]^{24}_D = -241^\circ$ (с=0,59, вода)

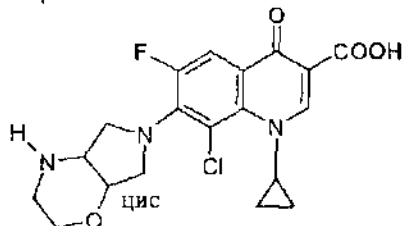
Д Аналогично примеру 10А получают с 1S,6R-2-окса-5,8-дизабисцикло[4 3 0]нонаном 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-((1S,6R)-2-окса-5,8-дизабисцикло[4 3 0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбовую кислоту с т пл 204-206°C (с разложением)

$[\alpha]^{25}_D = +248^\circ$ ($c=0,57$, диметилформамид)

Е Аналогично примеру 10Б получают с бетаином из примера 10Д гидрохлорид 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(1S,6R-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с т. пл. 323°C (с разложением)

$[\alpha]^{26}_D = +238^\circ$ ($c=0,5$, вода)

Пример 11



Аналогично примеру 10 получают с 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислотой

А 8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(1S,6R-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту

Т. пл. $180-185^\circ\text{C}$ (с разложением)

Б Гидрохлорид 8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(1S,6R-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т. пл. $227-232^\circ\text{C}$ (с разложением)

В 8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(1R,6S-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту

Т. пл. $186-188^\circ\text{C}$ (с разложением)

$[\alpha]^{26}_D = -269^\circ$ ($c=0,5$, диметилформамид)

Г Гидрохлорид 8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(1R,6S-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т. пл. $278-280^\circ\text{C}$ (с разложением)

$[\alpha]^{24}_D = -208^\circ$ ($c=0,5$, вода)

Д 8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(1S,6R-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту

Т. пл. $188-190^\circ\text{C}$ (с разложением)

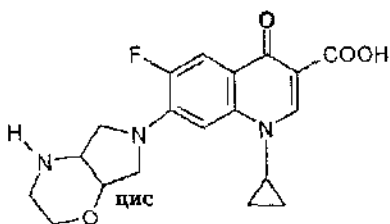
$[\alpha]^{26}_D = +270^\circ$ ($c=0,5$, диметилформамид)

Е Гидрохлорид 8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(1S,6R-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т. пл. $292-294^\circ\text{C}$ (с разложением)

$[\alpha]^{24}_D = +193^\circ$ ($c=0,5$, вода)

Пример 12



Аналогично примеру 10А получают с 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислотой

А 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(1S,6R-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту Т. пл. $246-249^\circ\text{C}$ (с разложением, из монометилового эфира гликоля)

Б 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(1R,6S-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту

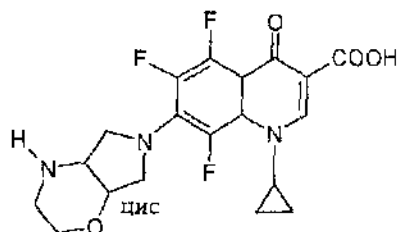
Т. пл. $243-245^\circ\text{C}$ (с разложением)

В Гидрохлорид 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(1R,6S-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т. пл. 300°C (с разложением)

$[\alpha]^{23}_D = -99^\circ$ ($c=0,5$, вода)

Пример 13



Аналогично примеру 10А получают с 1-циклопропил-5,6,7,8-тетрафтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислотой

А 1-циклопропил-5,6,8-трифтор-1,4-дигидро-7-(1S,6R-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту

Т. пл. $210-216^\circ\text{C}$ (с разложением)

Б 1-циклопропил-5,6,8-трифтор-1,4-дигидро-7-(1R,6S-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту

Т. пл. $234-237^\circ\text{C}$ (с разложением)

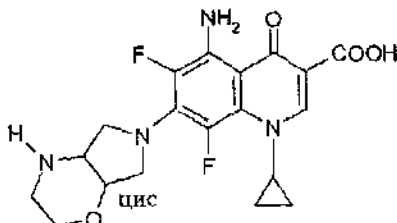
$[\alpha]^{24}_D = -287^\circ$ ($c=0,5$, диметилформамид)

В 1-циклопропил-5,6,8-трифтор-1,4-дигидро-7-(1S,6R-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту

Т. пл. $236-237^\circ\text{C}$ (с разложением)

$[\alpha]^{24}_D = +282^\circ$ ($c=0,5$, диметилформамид)

Пример 14



А 4,1 г (10 моль) продукта из примера 13А смешивают в 40 мл пиридина с 5 мл жидкого аммиака и нагревают в автоклаве 10 ч до 130°C . После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат при 100°C в воздушном сушильном шкафу. Сырой продукт (2 г) очищают перекристаллизацией из монометилового эфира гликоля (желтые кристаллы)

Выход 1,3 г (31% от теории) 5-амино-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(1S,6R-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т. пл. $233-240^\circ\text{C}$ (с разложением)

Б Аналогично получают с продуктом из примера 13В 5-амино-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(1R,6S-2-окса-5,8-дизабицикло[4 3 0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту

Т пл 212-214°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{25} = -260^\circ$ (с=0,5, диметилформамид).

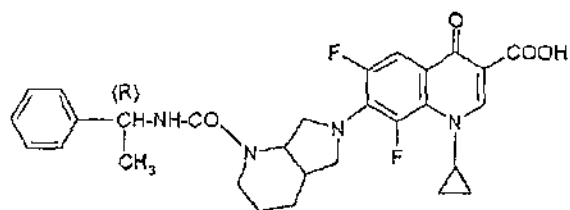
В Аналогично получают с продуктом из примера 13В 5-амино-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(1S,6R-2-окса-5,8-дизабицикло[4 3 0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту

Т пл 213-215°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{28} = +261^\circ$ (с=0,5, диметилформамид)

Масс-спектр m/e 406 (M^+ , 95%), 346, 249, 98, 41, 28 (100%)

Пример 15



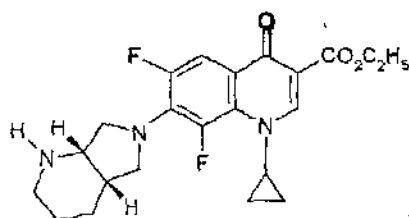
390 мг (1 моль) 1-циклопропил-7-(2,8-дизабицикло[4 3 0]нон-8-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты растворяют в растворе 40 мг гидроксида натрия в 3 мл воды при комнатной температуре в ультразвуковой бане, и раствор смешивают при охлаждении льдом с раствором 160 мг (1,1 моль) R(-)-метил-бензил-изоцианата. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают диоксаном и сушат при 100°C в глубоком вакууме. Выход 530 мг (99% от теории) 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(2-[1R-фенил-этил-амино-карбонил]-2,8-дизабицикло[4 3 0]нон-8-ил)-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т пл 208-210°C (с разложением),

$[\alpha]_D^{25} = -23,2^\circ$ (с=0,5, диметилформамид)

Реакционный продукт разделяют хроматографически на диастереомеры и опять удаляют карбамоильный остаток кислым гидролизом. При этом получают соединения примеров 1 и 7.

Пример 16



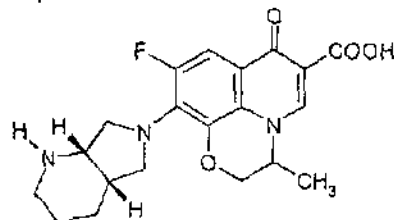
1,52 г (5 моль) этилового эфира 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты подвергают взаимодействию в 30 мл ацетонитрила с 550 мг (5 моль) 1,4-дизабицикло[2 2 2]октана и 760 мг (6 моль) (+)-[S,S]-2,8-дизабицикло[4 3 0]нонана 2 ч при 50°C и 2 ч при 60°C. После охлаждения отфильтровывают полученную суспензию, осадок промывают водой и сушат при 90°C в вакууме.

Выход 0,99 г (47,5% от теории) этилового эфира 1-циклопропил-7-([S,S]-2,8-дизабицикло[4 3 0]нон-8-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т пл 194-195°C (из ацетонитрила)

$[\alpha]_D^{23} = -188,9^\circ$ (с=0,51, хлористый метилен)

Пример 17



1,4 г (5 моль) 9,10-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3-де][1,4]бензоксазин-6-карбоновой кислоты подвергают взаимодействию аналогично примеру 1 в смеси из 15 мл ацетонитрила и 7,5 мл диметилформамида с 0,85 г (7,7 моль) 1,4-дизабицикло[2 2 2]октана и 0,7 г (5,6 моль) (+)-[S,S]-2,8-дизабицикло[4 3 0]нонана.

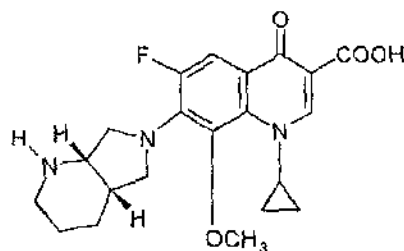
Выход 1,24 г (64% от теории) 10-([S,S]-2,8-дизабицикло[4 3 0]нон-8-ил)-9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3-де][1,4]бензоксазин-6-карбоновой кислоты

Т пл 265-268°C (с разложением)/

$[\alpha]_D^{24} = -232,2^\circ$ (с=0,58, метиленхлорид)

Аналогично получают также 3S-10-([S,S]-2,8-дизабицикло[4 3 0]нон-8-ил)-9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3-де][1,4]бензоксазин-6-карбоновую кислоту

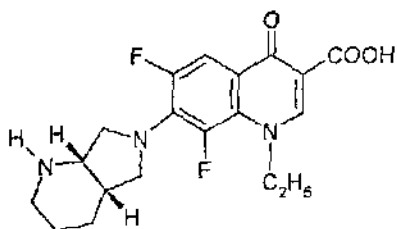
Пример 18



1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту подвергают взаимодействию аналогично примеру 1, и продукт превращения подвергают хроматографической очистке (силикагель, растворитель метиленхлорид/метанол/17%-ный водный аммиак = 30/8/1). Получают 1-циклопропил-7-([S,S]-2,8-дизабицикло[4 3 0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с т. пл 203-208°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{23} = -193^\circ$ (с=0,4, метиленхлорид)

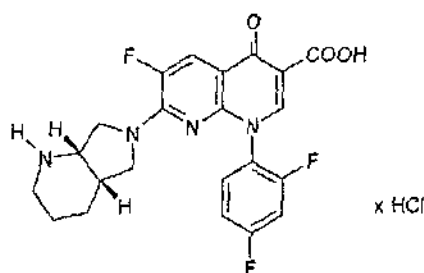
Пример 19



Аналогично примеру 1А подвергают превращению 1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту и получают 1-этил-7-([S,S]-2,8-дизабикло[4.3.0]нон-8-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с т. пл. 236-239°C (с разложением, из монометилового эфира гликоля)

$[\alpha]_D^{25} = -188,3^\circ$ (с=0,3, метиленхлорид).

Пример 20



А Этиловый эфир 7-([S,S]-2,8-дизабикло[4.3.0]нон-8-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты, 1,9г (5 моль) этилового эфира 7-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты перемешивают в 20 мл ацетонитрила в присутствии 560 мг (5 моль) 1,4-дизабикло[2.2.2]октана с 680 мг (5,4 моль) [S,S]-2,8-дизабикло[4.3.3.0]нона-на 3 ч при 10°C. Суспензию отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 0,35г продукта. После сгущения маточников, размешивания остатка с водой, выделения нерастворившегося продукта и хроматографической очистки (силикагель, растворитель дихлорметан/метанол/17%-ный водный аммиак) получают дополнительно 0,7г продукта.

Общий выход 1,05г (44% от теории)

Т. пл. 184-185°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{25} = +6,8^\circ$ (с=0,46, метиленхлорид)

Б Гидрохлорид 7-([S,S]-2,8-дизабикло[4.3.0]нон-8-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты

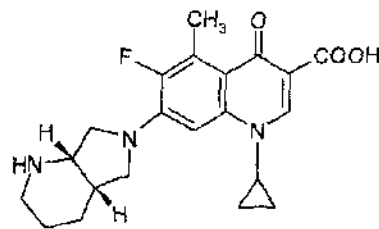
0,8г (1,7 моль) продукта со стадии А нагревают в смеси из 10 мл уксусной кислоты и 8 мл полуразбавленной соляной кислоты 4 ч с обратным холодильником. Смесь сгущают, остаток размешивают с небольшим количеством воды, осадок отфильтровывают, промывают охлажденным льдом этанолом и сушат.

Выход 0,67г (83% от теории)

Т. пл. 324-326°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{25} = +10,8^\circ$ (с=0,37, диметилформамид)

Пример 21



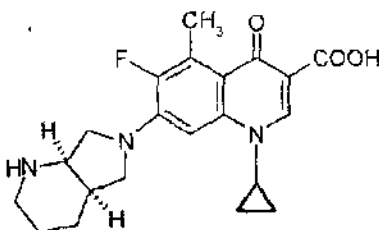
0,56г (2 моль) 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-5-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты нагревают с 0,38г (3 моль) [S,S]-2,8-дизабикло[4.3.0]нона и 0,45г (4 моль) 1,4-дизабикло[2.2.2]октана в 3 мл диметилсульфоксида 2 ч до 120°C. После охлаждения растворитель удаляют в глубоком вакууме. Остаток поглощают ацетонитрилом. Отделяют твердое вещество, промывают его ацетонитрилом и сушат при 60-80°C.

Выход 0,5г (65% от теории) 1-циклопропил-7-([S,S]-2,8-дизабикло[4.3.0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-5-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т. пл. 217-219°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{25} = -189^\circ$ (с=0,5, диметилформамид)

Пример 22



А 873мг (3 моль) 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-5-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты нагревают в смеси из 10 мл ацетонитрила и 5 мл диметилформамида с 1,1г (10 моль) 1,4-дизабикло[2.2.2]октана и 665 мг (3,3 моль) дигидрохлорида 1R,6S-окса-5,8-дизабикло[4.3.0]нона 2 ч с обратным холодильником, смесь упаривают, остаток перемешивают с 30 мл воды, осадок отфильтровывают и сушат при 80°C в вакууме. Выход 400 мг (34% от теории) 1-дихлопропил-6-фтор-1,4-дигидро-5-метил-7-(1R,6S-2-окса-5,8-дизабикло[4.3.0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Т. пл. 213-214°C (с разложением)

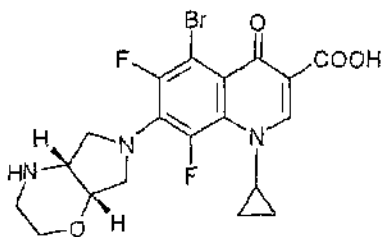
Б 0,4г бетаина со стадии А растворяют в 5 мл полуконцентрированной соляной кислоты при комнатной температуре, раствор сгущают и остаток размешивают с 3 мл этанола. Осадок отфильтровывают и сушат при 80°C/12мбар.

Выход 290 мг (66% от теории) гидрохлорида 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-5-метил-7-(1R,6S-2-окса-5,8-дизабикло[4.3.0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Т. пл. 305-308°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{25} = -79^\circ$ (с=0,52, вода)

Пример 23



362г (1 моль) 5-бром-1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты нагревают в смеси из 3 мл ацетонитрила и 1,5 мл диметилформамида с 220 мг (2 моль) 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана и 220 мг (1,1 моль) дигидрохлорида 1S,6R-2-окса-5,8-диазабицикло[4.3.0]нонана 15 ч с обратным холодильником

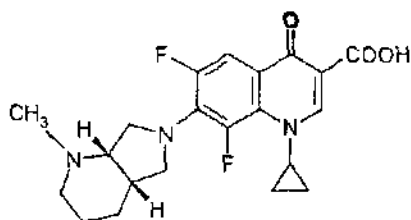
Суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, перемешивают с 30мл воды и сушат при 90°C в глубоком вакууме

Выход 320мг (68% от теории) 5-бром-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(1S,6R-2-окса-5,8-диазабицикло[4.3.0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т пл 263-264°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{30} = +251^\circ$ (с=0,3, хлористый метилен)

Пример 24



Аналогично примеру 1 получают с [S,S]-2-метил-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонаном

А 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-([S,S]-2-метил-2,8-диазабицикло[4.3.0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту

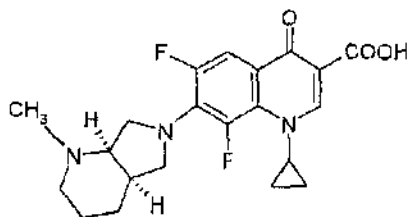
Т пл 230-233°C (с разложением, перекристаллизация из монометилового эфира гликоля)

Б Гидрохлорид 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-([S,S]-2-метил-2,8-диазабицикло[4.3.0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т пл 258-260°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{25} = -216,3^\circ$ (с=1, вода)

Пример 25



Аналогично примеру 1 получают с [R,R]-2-метил-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонаном

А 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-([R,R]-2-метил-2,8-диазабицикло[4.3.0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту

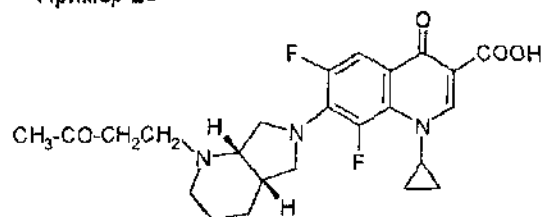
Т пл 228-230°C (с разложением, перекристаллизация из моноэтилового эфира гликоля)

Б Гидрохлорид 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-([R,R]-2-метил-2,8-диазабицикло[4.3.0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т пл 258-260°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{25} = +213,8^\circ$ (с=1, вода)

Пример 26



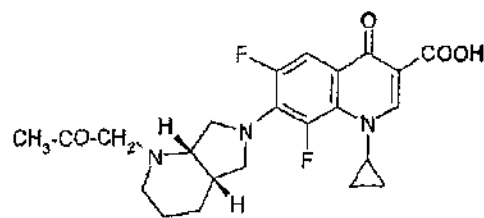
1,95г (5 моль) продукта из примера 1А нагревают в 50 мл этанола с 2,1г (30 моль) метилвинилкетона 4 ч с обратным холодильником. Смесь сгущают, остаток перемешивают с водой, осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат при 100°C/12мбар

Выход 2,1г (91,5% от теории) 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-([S,S]-2-[3-оксо-1-бутил]-2,8-диазабицикло[4.3.0]нон-8-ил)-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т пл 181-183°C (с разложением, перекристаллизация из монометилового гликоля)

$[\alpha]_D^{24} = -120,7^\circ$ (с=0,57, дихлорметан)

Пример 27



1,95г (5 моль) продукта из примера 1А нагревают в 30мл диметилформамида с 1,0г (10 моль) хлорацетона и 1,3г (13 моль) триэтиламина 3 ч при 50-80°C. Раствор сгущают, остаток перемешивают с водой (рН 6), не растворившийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в воздушном сушильном шкафу при 100°C

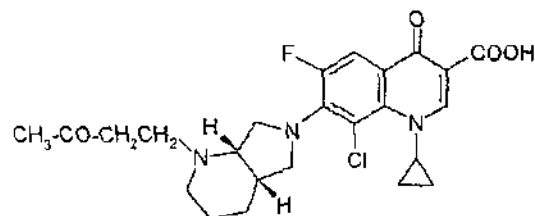
Выход сырого продукта 1,3г, после перекристаллизации из монометилового эфира гликоля

выход 1,12г (50% от теории) 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-([S,S]-2-[2-оксо-пропил]-2,8-диазабицикло[4.3.0]нон-8-ил)-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т пл 181-184°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{23} = -72^\circ$ (с=0,55, хлороформ)

Пример 28



А Аналогично примеру 26 подвергают превращению продукт из примера 2А и получают 8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-([S,S]-2-[3-оксо-1-бутил]-2,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-хинолинкарбоновую кислоту с

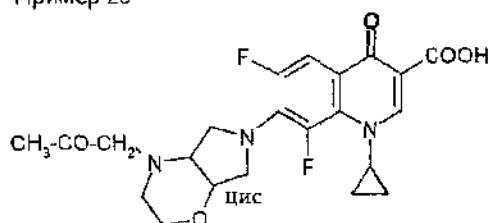
т пл 107-109°C

$[\alpha]_D^{23} = -53^\circ$ (с=0,67, хлороформ)

Состав 99,2%-ный (жидкостная хроматография высокого давления)

Б Аналогично получают с 8-хлор-1-циклопропил-7-([S,S]-2-[3-оксо-1-бутил]-2,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислотой рацемическую 8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-([S,S]-2-[3-оксо-1-бутил]-2,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-3-хинолинкарбоновую кислоту с т пл 124-125°C

Пример 29

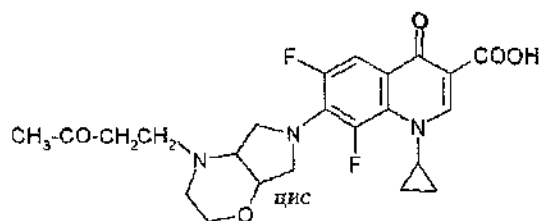


1,56г (4 моль) продукта из примера 10А смешивают в 30мл диметилформамида с 0,82г (8,8моль) хлорацетона и 1,05г (10,4моль) триэтиламина и нагревают 3 ч при 50-80°C. Полученный желтый раствор сгущают при 80°C/15мбар, маслянистый остаток перемешивают с водой до тех пор, пока он не затвердеет. Твердый продукт отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из монометилового эфира гликоля.

Выход 830мг (47% от теории) 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-([S,S]-2-[3-оксо-1-пропил]-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Т пл 192-193°C (с разложением)

Пример 30

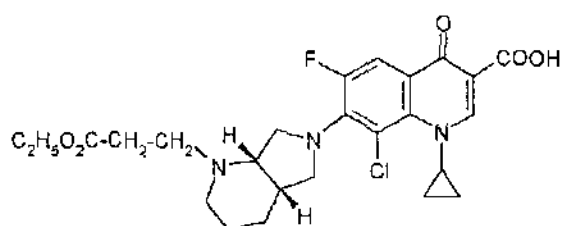


1,56г (4 моль) продукта из примера 10А нагревают в 50мл этанола с 1,8г (25,6 моль) метилвинилкетона 3 ч с обратным холодильником. Суспензию сгущают при 90°C/12мбар, остаток перемешивают с водой и перекристаллизовывают из монометилового эфира гликоля.

Выход 1,33г (72% от теории) 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-([S,S]-2-[3-оксо-1-бутил]-2-окса-5,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Т пл 188-189°C (с разложением)

Пример 31



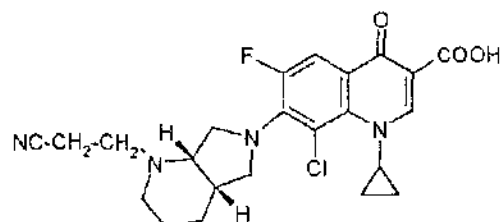
1,95г (4,8 моль) продукта по примеру 2А нагревают в 30 мл монометилового эфира гликоля с 3г (30 моль) этилового эфира акриловой кислоты 2 ч с обратным холодильником. Смесь упаривают, остаток перемешивают с водой, осадок отфильтровывают, сушат (выход сырого продукта 1,9г) и перекристаллизовывают из монометилового эфира гликоля.

Выход 1,45г (60% от теории) 8-хлор-1-циклопропил-7-([S,S]-2-[2-этоксикарбонилэтил]-2,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Т пл 117-118°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{28} = -103,5^\circ$ (с=0,49, диметилформамид). Состав 99,6%-ный (жидкостная хроматография высокого давления).

Пример 32

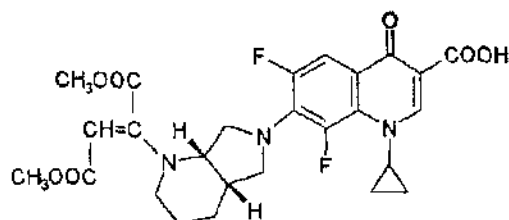


1,95г (4,8 моль) продукта по примеру 2А нагревают в 30 мл этанола с 0,8г (15 моль) акрилонитрила 5 ч с обратным холодильником. Смесь упаривают, остаток перемешивают с водой, сушат (выход сырого продукта 1,9г) и перекристаллизовывают из монометилового эфира гликоля. Выход 1,6г (73% от теории) 8-хлор-7-([S,S]-2-[2-цианозтил]-2,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Т пл 153-155°C (с разложением).

$[\alpha]_D^{27} = -98,6^\circ$ (с=0,53, диметилформамид). Состав 96%-ный (жидкостная хроматография высокого давления). Масс-спектр m/e 458 (M^+ 250, 149 (100%, $C_{20}H_{13}N_2$), 110, 49).

Пример 33



1,95г (5 моль) продукта по примеру 1А нагревают в 60 мл этанола с 1,2г (8 моль) диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты 2 ч с обратным холодильником. Суспензию сгущают, ос-

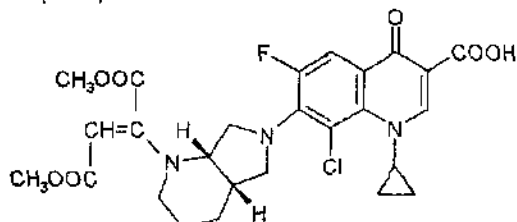
таток перемешивают с водой, осадок отфильтровывают и сушат. Сырой продукт (2,3 г) перекристаллизовывают из смеси монометилового эфира гликоля и диметилформамида.

Выход 2 г (74% от теории) 1-циклопропил-7-[2-(1,2-бис-метоксикарбонил-винил)-1S,6R-2,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил]-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Т пл 262-264°C (с разложением)

$[\alpha]_D^{24} +28,8^\circ$ (с=0,24, дихлорметан)

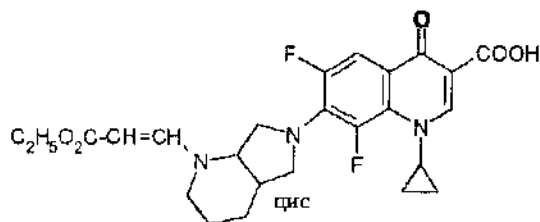
Пример 34



Аналогично примеру 33 продукт по примеру 2А подвергают превращению с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты. Получают с выходом 87% 8-хлорциклопропил-7-[2-(1,2-бис-метоксикарбонил-винил)-1S,6S-2,8-диазацикло[4,3,0]нон-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с т пл 210-212°C (с разложением).

$[\alpha]_D^{24} = +16,6^\circ$ (с=0,5, диметилформамид)

Пример 35

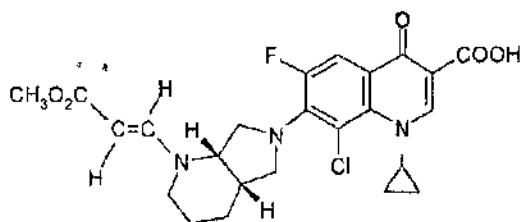


780 мг (2 моль) 1-циклопропил-7-(цис-2,8-дизабацикло[4,3,0]нон-8-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты нагревают в 15 мл этанола с 500 мг (5 моль) этилового эфира пропионовой кислоты в течение 1 ч с обратным холодильником. Суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают 25 мл этанола и сушат при 0°C в глубоком вакууме. Выход 880 мг (90% от теории) 1-циклопропил-7-[2-(транс-2-этоксикарбонил-винил)-цис-2,8-дизабацикло[4,3,0]нон-8-ил]-6,8-дифтор-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Т пл 244-246°C

Аналогично примеру 35 получают приведенные в таблицах 3 и 4 соединения формулы (I).

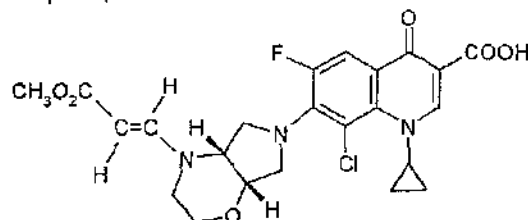
Пример 47



Аналогично примеру 35 подвергают превращению 8-хлор-1-циклопропил-7-9-[S,S]-2,8-дизабацикло[4,3,0]нон-8-ил]-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с метиловым эфиром пропионовой кислоты в этаноле или метаноле и получают 8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-[2-(транс-2-метоксикарбонил-винил)-[S,S]-2,8-дизабацикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с т пл 220-222°C (с разложением).

$[\alpha]_D^{24} = +8,2^\circ$ (с=0,5, хлороформ)

Пример 48

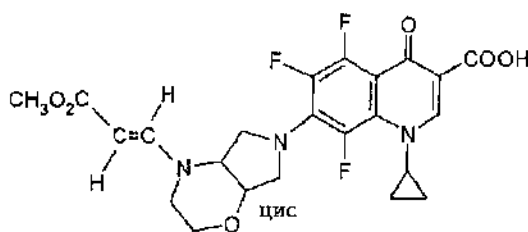


407,5 г (1 моль) 8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-[(1S,6R-2-окса-5,8-дизабацикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (из примера 11Д) нагревают в 10 мл метанола с 210 мг (2,5 моль) метилового эфира пропионовой кислоты 1 ч с обратным холодильником. Суспензию и перекристаллизовывают выделенный сырой продукт (450 мг) из 4 мл ацетонитрила. Выход 8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-[5-(транс-2-метоксикарбонил-винил)-1S,6R-2-окса-5,8-дизабацикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.

Т пл 153-156°C (с разложением)

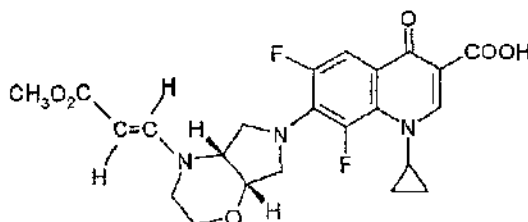
$[\alpha]_D^{24} = +36^\circ$ (с=0,5, хлороформ)

Пример 49



Аналогично примеру 48 подвергают превращению соединение по примеру 13А и получают 1-циклопропил-5,6,8-трифтор-1,4-дигидро-7-[5-(транс-2-метоксикарбонил-винил)-цис-2-окса-5,8-дизабацикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с т пл 169-170°C (с разложением, из монометилового эфира гликоля).

Пример 50

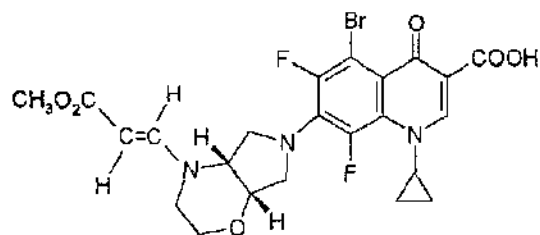


Аналогично примеру 48 подвергают превращению соединение по примеру 10Д и получают 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-[5-(транс-

2-метоксикарбонил-винил)-1S,6R-2-окса-5,8-дизабцикло[4 3 0]нон-8-ил]-4-оксохинолинкарбоновую кислоту с т. пл. 230-234°C (с разложением, из монометилового эфира гликоля)

$[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ (с=0,5, хлороформ)

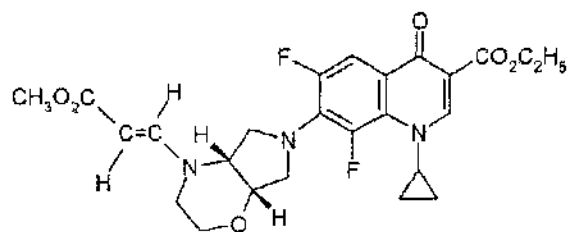
Пример 51



Аналогично примеру 48 подвергают взаимодействию соединение по примеру 23 и получают 5-бром-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-[5-(транс-2-метоксикарбонил-винил)-1S,6R-2-окса-5,8-дизабцикло[4 3 0]нон-8-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с т. пл. 153-160°C (с разложением, из изопропанола)

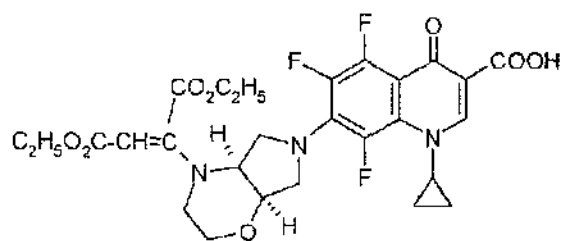
$[\alpha]_D^{25} = +8^\circ$ (с=0,27, хлороформ)

Пример 52



Аналогично примеру 35 подвергают превращению соединение по примеру 17 и получают этиловый эфир 1-циклопропил-7-[2-(транс-2-этоксикарбонил-винил)-1S,6S-2,8-дизабцикло[4 3 0]нон-8-ил]-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с т. пл. 168-169°C

Пример 53



818мг (2 моль) 1-циклопропил-5,6,8-трифтор-1,4-дигидро-7-(1R,6S-2-окса-5,8-дизабцикло[4 3 0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (по примеру 13Б) смешивают в 15 мл этанола с 680г (4 моль) диэтилового эфира ацетиллендикарбоновой кислоты и обрабатывают 1 ч при 30°C в ультразвуковой бане. Суспензию отфильтровывают, промывают этанолом и сушат при 70°C в глубоком вакууме

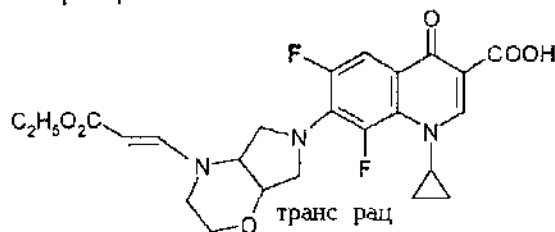
Выход 890мг (77% от теории) 1-циклопропил-7-[5-(1,2-бис-этоксикарбонил-винил)-1R,6S-2-окса-

5,8-дизабцикло[4 3 0]нон-8-ил]-5,6,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Т. пл. 220-222°C (с разложением, из монометилового эфира гликоля)

$[\alpha]_D^{25} = -57^\circ$ (с=0,5, хлороформ)

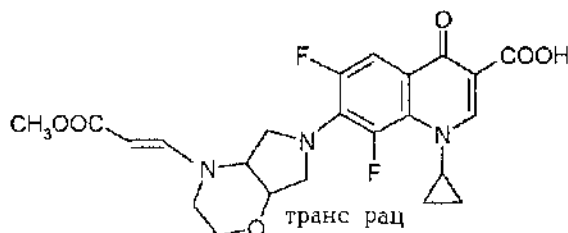
Пример 54



Аналогично примеру 35 подвергают превращению 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(транс-2-окса-5,8-дизабцикло[4 3 0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту и получают 1-циклопропил-7-[5-(транс-2-этоксикарбонил-винил)-транс-2-окса-5,8-дизабцикло[4 3 0]нон-8-ил]-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту

Т. пл. 266-268°C (с разложением, из монометилового эфира гликоля)

Пример 55



Аналогично примеру 35 подвергают превращению 1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(транс-2-окса-5,8-дизабцикло[4 3 0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с метиловым эфиром пропионовой кислоты и получают 1-циклопропил-7-[5-(транс-2-метоксикарбонил-винил)-транс-2-окса-5,8-дизабцикло[4 3 0]нон-8-ил]-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту

Т. пл. 275-277°C (с разложением)

Нижеследующие примеры поясняют предпочтительные составы предлагаемой фармацевтической композиции

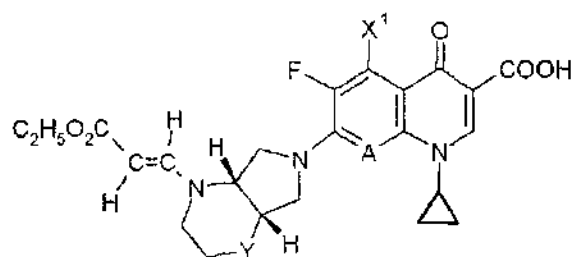
Пример 56

Известными приемами готовят таблетки состава, мг: 500 соединения примера 19, 55 микрокристаллической целлюлозы, 72 влажного кукурузного крахмала, 30 поперечно сшитого поливинилпирролидона, 5 двуоксида кремния и 5 стеарата магния

Пример 57

Известными приемами готовят инфузионный раствор, состоящий из 1,27г соединения примера 19, 1,45г молочной кислоты, 1,80г 2М натриевого цеола (для установления pH 3,6), 1,37 маннита и воды до 100 мл

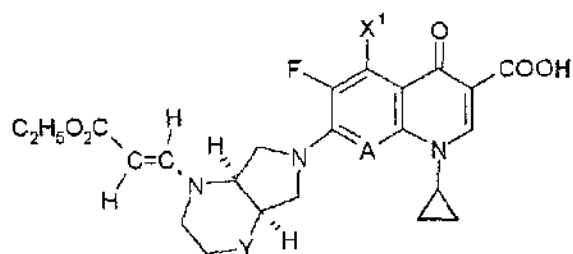
Таблица 3



Пример №	Исходный продукт (пример)	A	X ¹	Y	T пл (°C)	[α] _D
36	2A	CCl	H	CH ₂	211-213	+6,3° (c=0,5, CHCl ₃)
37	21	CH	CH ₃	CH ₂	199-201	-205° (c=0,5, CHCl ₃)
38	3A	CH	H	CH ₂	284-286	-231° (c=0,5, CHCl ₃)
39	5	CF	NH ₂	CH ₂	246-248	-14° (c=0,5, CHCl ₃)
40	6	N	H	CH ₂	219-221	-162° (c=0,25, CHCl ₃)
41	18	C-OCH ₃	H	CH ₂		-23° (c=0,25, CHCl ₃)
42	13B	CF	F	O	232-233	+8° (c=0,5, CHCl ₃)
43	1A	CF	H	CH ₂	225-227*)	

*) неперекристаллизованный

Таблица 4



Пример №	Исходный продукт (пример)	A	X ¹	Y	T пл (°C)	[α] _D
44	10B	CF	H	O	208-209	+24° (c=0,5, CHCl ₃)
45	11B	CCl	H	O	197-199	-46° (c=0,5, CHCl ₃)
46	13B	CF	F	O	230-232	-5° (c=0,25, CHCl ₃)

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

Підписано до друку 18.10. 2001 р. Формат 60х84 1/8
Обсяг 3,65 обл.-вид арк. Тираж 50 прим. Зам. 4337

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