



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 673 458 A5

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>: C 07 D 471/04  
A 61 K 31/435

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑲ Gesuchsnummer: 1798/85

⑳ Anmeldungsdatum: 25.04.1985

③① Priorität(en): 26.04.1984 JP 59-84963

⑳ Patent erteilt: 15.03.1990

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 15.03.1990

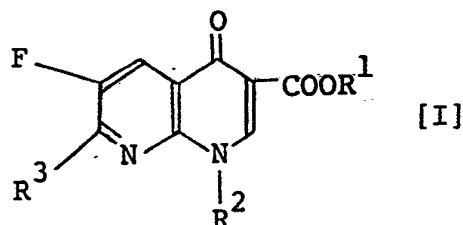
⑦③ Inhaber:  
Toyama Chemical Co., Ltd, Shinjuku-ku/Tokyo  
(JP)

⑦② Erfinder:  
Narita, Hirokazu, Toyama-shi (JP)  
Konishi, Yoshinori, Takaoka-shi (JP)  
Nitta, Jun, Namerikawa-shi (JP)  
Nagaki, Hideyoshi, Toyama-shi (JP)  
Kitayama, Isao, Toyama-shi (JP)  
Kobayashi, Yoriko, Toyama-shi (JP)  
Shinagawa, Mikako,  
Nakanikawa-gun/Toyama-ken (JP)  
Watanabe, Yasu, Toyama-shi (JP)  
Yotsuji, Akira, Imizu-gun/Toyama-ken (JP)  
Minami, Shinzaburo, Toyama-shi (JP)  
Saikawa, Isamu, Toyama-shi (JP)

⑦④ Vertreter:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,  
Patentanwälte, Basel

⑤④ 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate und deren Salze.

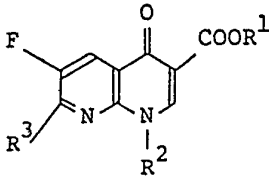
⑤⑦ 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate der Formel:



worin R<sup>1</sup> Wasserstoff oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, R<sup>2</sup> eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe bedeutet und R<sup>3</sup> ein Halogenatom oder eine substituierte oder unsubstituierte cyclische Aminogruppe bedeutet, haben eine starke antibakterielle Aktivität gegen grampositive und gramnegative Bakterien, insbesondere gegen antibiotikaresistente Bakterien.

## PATENTANSPRÜCHE

1. 1,4-dihydro-4-oxonaphthyridinderivate der Formel:



oder deren Salze, worin R¹ Wasserstoff oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, R² eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe bedeutet und R³ ein Halogenatom oder eine substituierte oder unsubstituierte cyclische Aminogruppe bedeutet.

2. 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate oder deren Salze nach Anspruch 1, worin R² eine Phenylgruppe bedeutet, die durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, der aus Halogenatomen, Alkylgruppen, Hydroxylgruppen, Alkoxygruppen, Cyanogruppen, Aminogruppen, Acylaminogruppen und Trihalogenalkylgruppen gewählt ist.

3. 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate oder deren Salze nach Anspruch 2, worin R³ eine 1-Pyrrolidinyl-, Piperidino-, 1-Piperazinyl- oder Morpholinogruppe bedeutet, die durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, der aus Alkyl-, Amino-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Hydroxyl-, Alkenyl-, Acyl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Oxo-, Aralkylamino-, Acylamino-, Alkoxy-carbonyl- und N-Acyl-N-alkylaminogruppen gewählt ist.

4. 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate oder deren Salze nach Anspruch 3, worin R³ eine 1-Pyrrolidinyl-, Piperidino-, 1-Piperazinyl- oder Morpholinogruppe bedeutet, die durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, der aus Alkyl-, Amino-, Hydroxyalkyl-, Hydroxyl-, Alkenyl-, Acyl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acylamino-, Alkoxy-carbonyl- und N-Acyl-N-alkylaminogruppen gewählt ist.

5. 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate oder deren Salze nach Anspruch 4, worin R² eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

6. 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate oder deren Salze nach Anspruch 4, worin R² eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

7. 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate oder deren Salze nach Anspruch 1, worin R³ eine 1-Pyrrolidinylgruppe bedeutet, die durch eine Amino- oder Acylaminogruppe substituiert ist.

8. 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate oder deren Salze nach Anspruch 7, worin R² eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

9. 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate oder deren Salze nach Anspruch 7, worin R² eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

10. 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate oder deren Salze nach Anspruch 1, worin R³ eine 3-Amino-1-pyrrolidinylgruppe bedeutet.

11. 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate oder deren Salze nach Anspruch 10, worin R² eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

12. 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate oder deren Salze nach Anspruch 10, worin R² eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

13. 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate oder deren Salze nach Anspruch 1, worin R³ eine 1-Piperazinylgruppe bedeutet.

14. 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate oder deren

2

Salze nach Anspruch 13, worin R² eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

15. 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate oder deren Salze nach Anspruch 13, worin R² eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

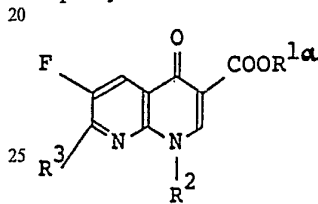
(I) 16. 7-Chlor-1-(2,4-difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-naphthyridin-3-carbonsäure oder deren Salze nach Anspruch 1.

17. 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-(2,4-difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder deren Salze nach Anspruch 1.

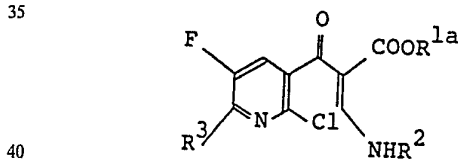
18. 1-(2,4-Difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder deren Salze nach Anspruch 1.

19. 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder deren Salze nach Anspruch 1.

20. Verfahren zur Herstellung von 1,4-Dihydro-4-oxo-naphthyridinderivaten der Formel:



oder deren Salzen, worin R¹ᵃ eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, R² eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe bedeutet und R³ ein Halogenatom oder eine substituierte oder unsubstituierte cyclische Aminogruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



oder ein Salz davon, worin R¹ᵃ und R² sowie R³ die obigen Bedeutungen haben, einer Ringschlussreaktion unterwirft.

21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass R² eine Phenylgruppe bedeutet, die durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, der aus Halogenatomen, Alkylgruppen, Hydroxylgruppen, Alkoxygruppen, Cyanogruppen, Aminogruppen, Acylaminogruppen und Trihalogenalkylgruppen gewählt ist.

22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass R³ eine 1-Pyrrolidinyl-, Piperidino-, 1-Piperazinyl- oder Morpholinogruppe bedeutet, die durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, der aus Alkyl-, Amino-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Hydroxyl-, Alkenyl-, Acyl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Oxo-, Aralkylamino-, Acylamino-, Alkoxy-carbonyl-, und N-Acyl-N-alkylaminogruppen gewählt ist.

23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass R³ eine 1-Pyrrolidinyl-, Piperidino-, 1-Piperazinyl- oder Morpholinogruppe bedeutet, die durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, der aus Alkyl-, Amino-, Hydroxyalkyl-, Hydroxyl-, Alkenyl-, Acyl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acylamino-, Alkoxy-carbonyl- und N-Acyl-N-alkylaminogruppen gewählt ist.

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass R² eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

25. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass R² eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

26. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> eine 1-Pyrrolidinygruppe bedeutet, die durch eine Amino- oder Acylaminogruppe substituiert ist.

27. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

28. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

29. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> eine 3-Amino-1-pyrrolidinygruppe bedeutet.

30. Verfahren nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

31. Verfahren nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

32. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> eine 1-Piperazinygruppe bedeutet.

33. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

34. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

35. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass man die 7-Chlor-1-(2,4-difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.

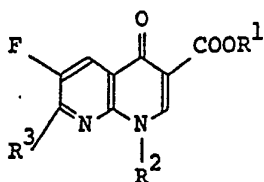
36. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass man die 7-(3-Amino-1-pyrrolidiny)-1-(2,4-difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.

37. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass man die 1-(2,4-Difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.

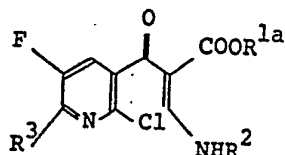
38. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass man die 7-(3-Amino-1-pyrrolidiny)-6-fluor-1-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.

39. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ringschlussreaktion bei einer Temperatur von 20 bis 160 °C ausführt.

40. Verfahren zur Herstellung von 1,4-Dihydro-4-oxo-naphthyridinderivaten der Formel:



oder deren Salzen, worin R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet, R<sup>2</sup> eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe bedeutet und R<sup>3</sup> ein Halogenatom oder eine substituierte oder unsubstituierte cyclische Aminogruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



oder ein Salz davon, worin R<sup>1a</sup> eine Carboxylschutzgruppe bedeutet und R<sup>2</sup> sowie R<sup>3</sup> die obigen Bedeutungen haben, einer Ringschlussreaktion unterwirft und die Carboxylschutzgruppe entfernt.

41. Verfahren nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine Phenylgruppe bedeutet, die durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, der aus Halogenatomen, Alkylgruppen, Hydroxylgruppen, Alkoxy-

gruppen, Cyanogruppen, Aminogruppen, Acylaminogruppen und Trihalogenalkylgruppen gewählt ist.

42. Verfahren nach Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> eine 1-Pyrrolidiny-, Piperidino-, 1-Piperaziny- oder Morpholinogruppe bedeutet, die durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, der aus Alkyl-, Amino-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Hydroxyl-, Alkenyl-, Acyl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Oxo-, Aralkylamino-, Acylamino-, Alkoxy-carbonyl-, und N-Acyl-N-alkylaminogruppen gewählt ist.

43. Verfahren nach Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> eine 1-Pyrrolidiny-, Piperidino-, 1-Piperaziny- oder Morpholinogruppe bedeutet, die durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, der aus Alkyl-, Amino-, Hydroxyalkyl-, Hydroxyl-, Alkenyl-, Acyl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acylamino-, Alkoxy-carbonyl- und N-Acyl-N-alkylaminogruppen gewählt ist.

44. Verfahren nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

45. Verfahren nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

46. Verfahren nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> eine 1-Pyrrolidinygruppe bedeutet, die durch eine Amino- oder Acylaminogruppe substituiert ist.

47. Verfahren nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

48. Verfahren nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

49. Verfahren nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> eine 3-Amino-1-pyrrolidinygruppe bedeutet.

50. Verfahren nach Anspruch 49, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

51. Verfahren nach Anspruch 49, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

52. Verfahren nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> eine 1-Piperazinygruppe bedeutet.

53. Verfahren nach Anspruch 52, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

54. Verfahren nach Anspruch 52, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

55. Verfahren nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass man die 7-Chlor-1-(2,4-difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.

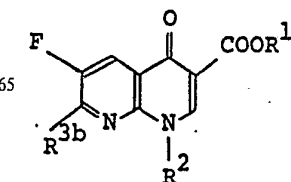
56. Verfahren nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass man die 7-(3-Amino-1-pyrrolidiny)-1-(2,4-difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.

57. Verfahren nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass man die 1-(2,4-Difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.

58. Verfahren nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass man die 7-(3-Amino-1-pyrrolidiny)-6-fluor-1-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.

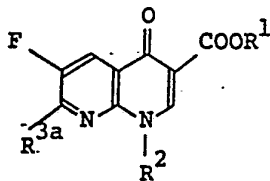
59. Verfahren nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ringschlussreaktion bei einer Temperatur von 20 bis 160 °C ausführt.

60. Verfahren zur Herstellung von 1,4-Dihydro-4-oxo-naphthyridinderivaten der Formel:



(Ib)

oder deren Salzen, worin  $R^1$  Wasserstoff oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet,  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe bedeutet und  $R^{3b}$  eine substituierte oder unsubstituierte cyclische Aminogruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



oder ein Salz davon, worin  $R^{3a}$  ein Halogenatom bedeutet und  $R^1$  sowie  $R^2$  die obigen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:



oder einem Salz davon, worin  $R^{3b}$  die obige Bedeutung hat, umgesetzt.

61. Verfahren nach Anspruch 60, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine Phenylgruppe bedeutet, die durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, der aus Halogenatomen, Alkylgruppen, Hydroxylgruppen, Alkoxygruppen, Cyanogruppen, Aminogruppen, Acylaminogruppen und Trihalogenalkylgruppen gewählt ist.

62. Verfahren nach Anspruch 61, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^{3b}$  eine 1-Pyrrolidinylgruppe bedeutet, die durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, der aus Amino-, Aminoalkyl-, Hydroxyl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acylamino- und N-Acyl-N-alkylaminogruppen gewählt ist.

63. Verfahren nach Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

64. Verfahren nach Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

65. Verfahren nach Anspruch 60, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^{3b}$  eine 1-Pyrrolidinylgruppe bedeutet, die durch eine Amino- oder Acylaminogruppe substituiert ist.

66. Verfahren nach Anspruch 65, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

67. Verfahren nach Anspruch 65, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

68. Verfahren nach Anspruch 60, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^{3b}$  eine 3-Amino-1-pyrrolidinylgruppe bedeutet.

69. Verfahren nach Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

70. Verfahren nach Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

71. Verfahren nach Anspruch 60, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^{3b}$  eine 1-Piperazinylgruppe bedeutet.

72. Verfahren nach Anspruch 71, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

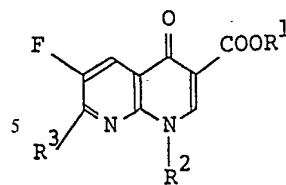
73. Verfahren nach Anspruch 71, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

74. Verfahren nach Anspruch 60, dadurch gekennzeichnet, dass man die 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-(2,4-difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder ein Salz derselben herstellt.

75. Verfahren nach Anspruch 60, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von 0 bis 150 °C ausführt.

76. Antibakterielles Mittel, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens ein 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivat der Formel:

4



(I)

oder ein Salz davon, worin  $R^1$  Wasserstoff oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet,  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe bedeutet und  $R^3$  ein Halogenatom oder eine substituierte oder unsubstituierte cyclische Aminogruppe bedeutet, enthält.

77. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 76, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine Phenylgruppe bedeutet, die durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, der aus Halogenatomen, Alkylgruppen, Hydroxylgruppen, Alkoxygruppen, Cyanogruppen, Aminogruppen, Acylaminogruppen und Trihalogenalkylgruppen gewählt ist.

78. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 77, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  eine 1-Pyrrolidinyl-, Piperidino-, 1-Piperazinyl- oder Morpholinogruppe bedeutet, die durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, der aus Alkyl-, Amino-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Hydroxyl-, Alkenyl-, Acyl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Oxo-, Aralkylamino-, Acylamino-, Alkoxy-carbonyl- und N-Acyl-N-alkylaminogruppen gewählt ist.

79. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 78, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  eine 1-Pyrrolidinyl-, Piperidino-, 1-Piperazinyl- oder Morpholinogruppe bedeutet, die durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, der aus Alkyl-, Amino-, Hydroxyalkyl-, Hydroxyl-, Alkenyl-, Acyl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acylamino-, Alkoxy-carbonyl- und N-Acyl-N-alkylaminogruppen gewählt ist.

80. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 79, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

81. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 79, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

82. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 76, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  eine 1-Pyrrolidinylgruppe bedeutet, die durch eine Amino- oder Acylaminogruppe substituiert ist.

83. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 82, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

84. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 82, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

85. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 76, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  eine 3-Amino-1-pyrrolidinylgruppe bedeutet.

86. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 85, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

87. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 85, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

88. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 76, worin  $R^3$  eine 1-Piperazinylgruppe bedeutet.

89. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 88, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 4-Fluorphenylgruppe bedeutet.

90. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 88, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet.

91. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 76, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff die 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-(2,4-difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder ein Salz derselben ist.

92. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 76, dadurch

gekennzeichnet, dass der Wirkstoff die 1-(2,4-Difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder ein Salz derselben ist.

93. Antibakterielles Mittel nach Anspruch 76, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff die 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure oder ein Salz derselben ist.

### BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate mit einer substituierten oder unsubstituierten Arylgruppe in der 1-Stellung und einem Halogenatom oder einer substituierten oder unsubstituierten cyclischen Aminogruppe in der 7-Stellung und auf deren Salze sowie auf Verfahren zur Herstellung derselben und ein antibakterielles Mittel, das dieselben enthält.

Nalidixic acid, Piromidic acid, Pipemidic acid und dergleichen wurden bisher im grossem Umfang als synthetische antibakterielle Mittel verwendet. Jedoch hat keines dieser Mittel eine befriedigende therapeutische Wirkung auf Infektionen mit *Ps. aeruginosa* und mit grampositiven Bakterien, die hartnäckige Krankheiten darstellen. Daher wurden verschiedene Verbindungen vom Typ der Pyridoncarbonsäuren als Ersatz für die herkömmlichen synthetischen antibakteriellen Mittel entwickelt, z.B. 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolin-carbonsäure (Norfloxacin) oder dergleichen. Diese Verbindungen haben hervorragende antibakterielle Aktivität gegen verschiedene gramnegative Bakterien, einschliesslich *Ps. aeruginosa*, haben aber unbefriedigende antibakterielle Aktivität gegen grampositive Bakterien. Daher bestand der Wunsch nach der Entwicklung eines synthetischen antibakteriellen Mittels mit einem breiten antibakteriellen Spektrum, wobei das Mittel nicht nur gegen gramnegative Bakterien, sondern auch gegen grampositive Bakterien wirksam sein sollte.

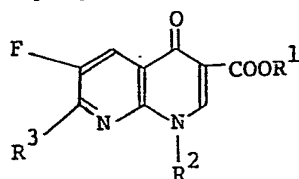
Unter diesen Umständen wurde als Ergebnis umfangreicher Untersuchungen gefunden, dass neue 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate und deren Salze die obigen Probleme zu lösen vermögen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate und deren Salze zur Verfügung zu stellen, die hervorragende Eigenschaften, z.B. starke antibakterielle Aktivität gegen grampositive und gramnegative Bakterien, insbesondere gegen antibiotikaresistente Bakterien, haben und bei oraler oder parenteraler Verabreichung hohe Konzentrationen im Blut ergeben und ausserdem in hohem Grade ungefährlich sind.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung der neuen 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate und ihrer Salze zur Verfügung zu stellen.

Eine andere Aufgabe der Erfindung ist es, ein antibakterielles Mittel zur Verfügung zu stellen, das für die Behandlung von Infektionen mit Bakterien oder dergleichen brauchbar ist und das mindestens ein neues 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivat oder ein Salz davon enthält.

Die Erfindung bezieht sich somit auf 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate der allgemeinen Formel:



worin  $R^1$  Wasserstoff oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet,  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe

bedeutet und  $R^3$  ein Halogenatom oder eine substituierte oder unsubstituierte cyclische Aminogruppe bedeutet, und deren Salze.

Ferner bezieht sich die Erfindung auf Verfahren zur Herstellung von 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivaten der allgemeinen Formel I oder ihrer Salze und auch auf ein antibakterielles Mittel, das mindestens ein 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivat der allgemeinen Formel I oder ein Salz davon enthält.

Die Erfindung wird weiter unten im einzelnen erläutert.

Die durch  $R^1$  dargestellten Carboxylschutzgruppen in den Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salzen umfasst z.B. esterbildende Gruppen, die durch katalytische Reduktion, chemische Reduktion oder andere Behandlungen unter milden Bedingungen entfernt werden können; esterbildende Gruppen, die im lebenden Körper leicht entfernt werden können; organische silylhaltige Gruppen, organische phosphorhaltige Gruppen und organische zinnhaltige Gruppen, die durch Behandlung mit Wasser oder einem Alkohol leicht entfernt werden können, und verschiedene andere wohlbekannte esterbildende Gruppen.

Die bevorzugten Schutzgruppen unter diesen Carboxylschutzgruppen umfassen z.B. Carboxylschutzgruppen, die in der japanischen offengelegten Patentanmeldung (Kokai) Nr. 80 665/84 beschrieben sind.

Zu den durch  $R^2$  dargestellten Arylgruppen gehören z.B. Phenyl, Naphthyl und dergleichen. Die Arylgruppe kann durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein, die gewählt sind aus Halogenatomen, z.B. Fluor, Chlor, Brom, Iod und dergleichen; Alkylgruppen, z.B. unverzweigten oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl und dergleichen; Hydroxylgruppen; Alkoxygruppen, z.B. unverzweigten oder verzweigten Alkoxygruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, N-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy, tert.-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy und dergleichen; Cyanogruppen; Aminogruppen; Acylaminogruppen, z.B. Acylaminogruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Formylamino, Acetylamino, Propionylamino, Butyrylamino und dergleichen; und Trihalogenalkylgruppen, z.B. Trihalogenalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Trifluormethyl, Trichlormethyl und dergleichen.

Ferner umfassen die durch  $R^3$  dargestellten Halogenatome z.B. Fluor, Chlor und Brom. Die durch  $R^3$  dargestellten cyclischen Aminogruppen haben mindestens ein Stickstoffatom und können zusätzlich ein oder mehrere Sauerstoffatome als ringbildende Heteroatome enthalten; dazu gehören 5- oder 6-gliedrige cyclische Aminogruppen, wie 1-Pyrrolidinyl, Piperidino, 1-Piperazinyl, Morpholino und dergleichen. Die oben erwähnten cyclischen Aminogruppen können durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein, die gewählt sind aus Alkylgruppen, z.B. unverzweigten oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl und tert.-Butyl; Aminogruppen; Aminoalkylgruppen, z.B. Aminoalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl und dergleichen; Hydroxyalkylgruppen, z.B. Hydroxyalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl und dergleichen; Hydroxylgruppen; Alkenylgruppen, z.B. Alkenylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Vinyl, Allyl und dergleichen; Acylgruppen, z.B. Acylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl und dergleichen; Alkylaminogruppen, z.B. Alkylaminogruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methylamino, Ethylami-

no, n-Propylamino, Isopropylamino und dergleichen; Dialkylaminogruppen, z.B. Dialkylaminogruppen mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylresten, wie Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Methylethylamino und dergleichen; Cyanogruppen; Oxogruppen; Aralkylaminogruppen, z.B. Aralkylaminogruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, wie Benzylamino, Phenylethylamino und dergleichen; Acylaminogruppen, z.B. Acylaminogruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Acetylamino, Propionylamino, Butyrylamino und dergleichen; Alkoxy-carbonylgruppen, z.B. Alkoxy-carbonylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und dergleichen; und N-Acyl-N-alkylaminogruppen, z.B. N-Acyl-N-alkylaminogruppen, bei denen das Stickstoffatom der oben erwähnten Alkylaminogruppe durch eine Acylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl oder dergleichen, substituiert ist.

Von den Verbindungen der allgemeinen Formel I werden diejenigen bevorzugt, worin R<sup>2</sup> eine fluorsubstituierte Phenylgruppe bedeutet und R<sup>3</sup> eine substituierte oder unsubstituierte 1-Pyrrolidinyl- oder 1-Piperazinylgruppe bedeutet, und diejenigen, worin R<sup>2</sup> eine 2,4-Difluorphenylgruppe bedeutet und R<sup>3</sup> eine 3-Amino-1-pyrrolidinylgruppe bedeutet, werden besonders bevorzugt.

Zu den Salzen der Verbindungen der allgemeinen Formel I gehören herkömmliche Salze an basischen Gruppen, wie einer Aminogruppe und dergleichen, und an sauren Gruppen, wie einer Carboxylgruppe und dergleichen. Zu den Salzen an der basischen Gruppe gehören z.B. Salze mit Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure und dergleichen; Salze mit organischen Carbonsäuren, wie Oxalsäure, Ameisensäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure und dergleichen; Salze mit Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure und dergleichen. Zu den Salzen an der sauren Gruppe gehören z.B. Salze mit Alkalimetallen, wie Natrium, Kalium und dergleichen; Salze mit Erdalkalimetallen, wie Calcium, Magnesium und dergleichen;

Ammoniumsalze; und Salze mit stickstoffhaltigen organischen Basen, wie Procain, Dibenzylamin, N-Benzyl-b-phenylethylamin, α-Ephenamin, N,N-Dibenzylethylendiamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tributylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, Diethylamin, Dicyclohexylamin und dergleichen.

Wenn die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze Isomere haben (z.B. optische Isomere, geometrische Isomere, Tautomere und dergleichen), so soll die Erfindung alle Isomeren, Kristallformen und Hydrate davon umfassen.

Die antibakterielle Aktivität und die akute Toxizität werden in Bezug auf typische erfindungsgemässe Verbindungen erläutert.

#### 1. Antibakterielle Aktivität

Testmethode:

Gemäss der Standardmethode der Japan Society of Chemotherapy [CHEMOTHERAPY 29(1), 76-79 (1981)] wurde eine Bakterienlösung, die durch Züchten in Heart Infusion Broth (hergestellt von Eiken Kagaku) bei 37 °C während 20 Stunden erhalten wurde, auf einen Heart Infusion Agar, der einen Wirkstoff enthielt, geimpft und bei 37 °C 20 Stunden lang gezüchtet, wonach das Wachstum der Bakterien beobachtet wurde, um die Mindestkonzentration, bei der das Wachstum der Bakterien gehemmt wurde, als MIC (µg/ml) zu bestimmen. Die Menge der übergeimpften Bakterien betrug 10<sup>4</sup> Zellen/Platte (10<sup>6</sup> Zellen/ml). Die MIC-Werte der folgenden Testverbindungen sind in Tabelle 1 angegeben.

Die in Tabelle 1 verwendeten Symbole haben die folgenden Bedeutungen:

- \*1: Penicillinase erzeugende Bakterien
- \*2: Cephalosporinase erzeugende Bakterien
- \*3: Beimpfungsmenge: 10<sup>8</sup> Zellen/ml
- Me: Methylgruppe
- Et: Ethylgruppe
- n-Pr: n-Propylgruppe
- i-Pr: Isopropylgruppe

Tabelle 1

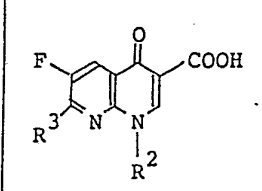
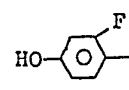
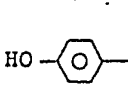
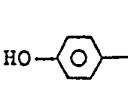
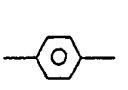
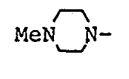
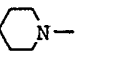
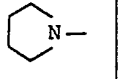
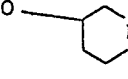
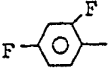
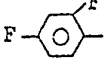
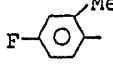
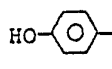
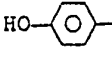
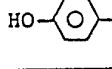

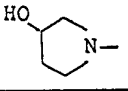


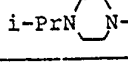
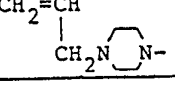
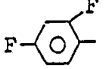
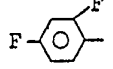
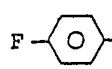
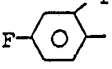
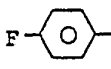
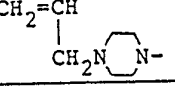
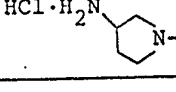
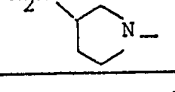
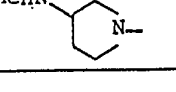
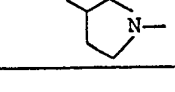
	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>							
									
		R <sup>3</sup>							
									
Verbindung Nr.		1		2		3		4	
St. aureus FDA209P		0,1		≤0,05		≤0,05		0,1	
St. epidermidis IID866		0,1		≤0,05		≤0,05		0,1	
St. aureus F-137*1		0,1		≤0,05		≤0,05		0,1	
E. coli NIHJ		≤0,05		0,39		0,1		≤0,05	
E. coli TK-111		≤0,05		0,2		≤0,05		≤0,05	
E. coli GN5482*2		≤0,05		0,1		≤0,05		≤0,05	
Ps. aeruginosa S-68		0,39		6,25		1,56		1,56	
Aci. anitratus A-6		0,2		0,2		≤0,05		0,1	
Ps. aeruginosa IF03445		3,13		12,5		3,13		3,13	
Ps. aeruginosa GN918*2		0,39		3,13		0,78		0,78	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

					
					
5	6	7	8	9	10
0,2	≤0,05	0,2	0,2	0,2	0,2
0,39*3	0,1*3	0,78	0,2	0,2	0,2
0,2	≤0,05	0,39	0,2	0,2	0,2
≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
0,39	1,56	1,56	3,13	3,13	3,13
0,2	0,1	0,2	0,2	0,78	0,2
0,78	3,13	1,56	12,5	6,25	3,13
0,39	0,78	0,78	3,13	1,56	3,13

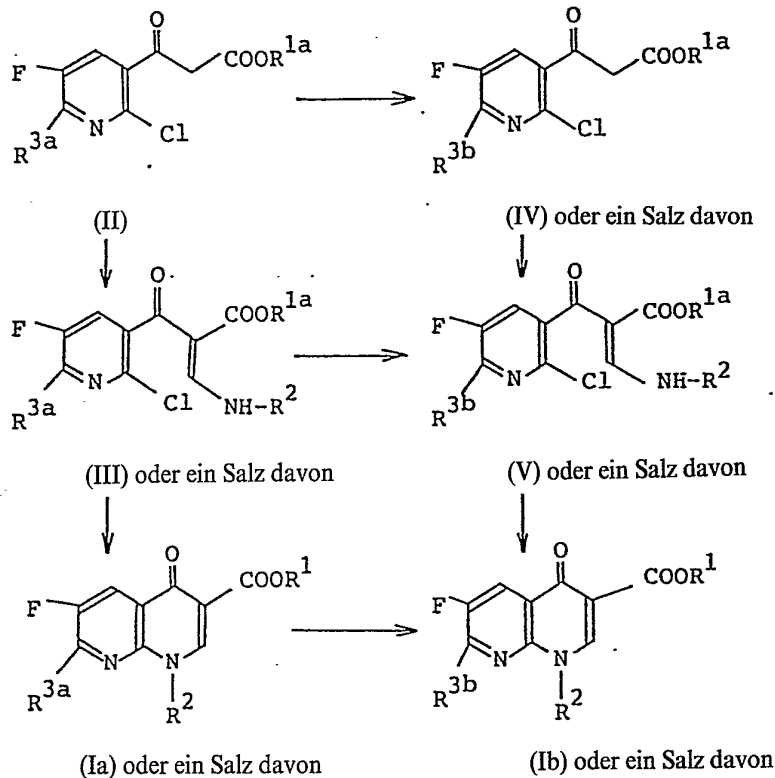
				
				
11	12	13	14	15
0,2	≤0,05	≤0,05	0,2	0,2
0,39	≤0,05	0,1	0,2	0,2
0,2	≤0,05	0,1	0,1	0,2
0,39	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
0,1	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
0,1	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
6,25	0,2	0,2	0,78	1,56
0,2	≤0,05	≤0,05	0,1	0,1
12,5	0,2	0,2	1,56	1,56
3,13	0,1	0,1	0,39	0,39

## 2. Akute Toxizität

Die LD<sub>50</sub>-Werte, die durch intravenöse Verabreichung der oben erwähnten Testverbindungen Nr. 5, 6 und 12 an Mäuse (ICR-Stamm, männlich, Körpergewicht: 18 bis 24 g) erhalten wurden, betragen 200 mg/kg oder mehr.

<sup>65</sup> Die Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen werden unten erläutert.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können z.B. nach dem folgenden Produktionsschema hergestellt werden:



worin  $R^{1a}$  eine gleiche Carboxylschutzgruppe, wie sie durch  $R^1$  dargestellt werden kann, bedeutet;  $R^{3a}$  ein gleiches Halogenatom, wie es durch  $R^3$  dargestellt werden kann, bedeutet;  $R^{3b}$  eine gleiche substituierte oder unsubstituierte cyclische Aminogruppe, wie sie durch  $R^3$  dargestellt werden kann, bedeutet; und  $R^1$  sowie  $R^2$  die obigen Bedeutungen haben.

Die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, Ib, III, IV und V umfassen die gleichen Salze wie diejenigen der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

(i) Die Verbindungen der allgemeinen Formel III oder deren Salze oder die Verbindungen der allgemeinen Formel V oder deren Salze werden erhalten, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II bzw. eine Verbindung der allgemeinen Formel IV oder ein Salz davon mit einem Acetal, wie N,N-Diethylformamidodimethylacetal, N,N-Dimethylformamidodiethylacetal oder dergleichen, und dann mit einem Amin der allgemeinen Formel  $R^2-NH_2$ , worin  $R^2$  die obige Bedeutung hat, umsetzt.

In den obigen Reaktionen können beliebige Lösungsmittel verwendet werden, die in Bezug auf die Reaktionen inert sind, beispielsweise, obgleich dies nicht kritisch ist, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergleichen; Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Anisol, Diethylenglycoldimethylether und dergleichen; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichlorethan und dergleichen; Amine, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergleichen; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergleichen; usw., und diese Lösungsmittel können allein oder als Gemische von zwei oder mehreren derselben verwendet werden. Die verwendete Menge des Acetals beträgt vorzugsweise 1 Mol oder mehr, insbesondere ca. 1,0 bis 1,3 Mol, pro Mol der Verbindung der allgemeinen Formel II oder der Verbindung der allgemeinen Formel IV oder eines Salzes davon. Die Reaktionen werden gewöhnlich bei 0 bis 100 °C, vorzugsweise bei 50 bis 80 °C, und gewöhnlich 20 Minuten bis 50 Stunden lang, vorzugsweise 1 bis 3 Stunden lang, ausgeführt. Das Amin wird in einer Menge von 1 Mol oder mehr pro Mol der Verbindung

30

der allgemeinen Formel II oder der Verbindung der allgemeinen Formel IV oder eines Salzes davon verwendet. Die Reaktion wird gewöhnlich bei 0 bis 100 °C, vorzugsweise bei 10 bis 60 °C, und gewöhnlich 20 Minuten bis 30 Stunden

35 lang, vorzugsweise 1 bis 5 Stunden lang, ausgeführt. Als alternatives Verfahren ist es möglich, die Verbindung der allgemeinen Formel II oder die Verbindung der allgemeinen Formel IV oder ein Salz davon mit Ethylorthoformiat oder Methylorthoformiat in Gegenwart von Essigsäureanhydrid und dann mit einem Amin der allgemeinen Formel  $R^2-NH_2$  oder einem Salz davon umzusetzen, um eine Verbindung der allgemeinen Formel II oder ein Salz davon bzw. eine Verbindung der allgemeinen Formel V oder ein Salz davon zu erhalten.

45 (ii) Die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia oder deren Salze bzw. die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib oder deren Salze werden erhalten, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel III oder ein Salz davon oder eine Verbindung der allgemeinen Formel V oder ein Salz davon in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base einer Ringschlussreaktion (vorzugsweise unter Erhitzen) unterwirft.

In dieser Reaktion können beliebige Lösungsmittel verwendet werden, die in Bezug auf die Reaktion inert sind, beispielsweise, obgleich dies nicht kritisch ist, Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergleichen; Ether, wie Dioxan, Anisol, Diethylenglycoldimethylether und dergleichen; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergleichen; usw. Diese Lösungen können allein oder als Gemische von zwei oder mehreren derselben verwendet werden. Zu den Basen gehören z.B. Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydrid und dergleichen. Die zu verwendende Menge der Base beträgt vorzugsweise 0,5 bis 5 Mol pro Mol der Verbindungen der Formel III oder V oder ihrer Salze. Die Reaktion wird gewöhnlich bei 20 bis 160 °C, vorzugsweise bei 100 bis 150 °C, und gewöhnlich 5 Minuten bis 30 Stunden lang, vorzugsweise 5 Minuten bis 1 Stunde lang, ausgeführt.

65



(iii) Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV oder ihre Salze bzw. die Verbindungen der allgemeinen Formel V oder ihre Salze bzw. die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib oder ihre Salze werden erhalten, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II, eine Verbindung der allgemeinen Formel III oder ein Salz davon oder eine Verbindung der allgemeinen Formel Ia oder ein Salz davon mit einem cyclischen Amin der allgemeinen Formel R<sup>3b</sup>-H oder einem Salz davon, worin R<sup>3b</sup> die obige Bedeutung hat, umsetzt.

In der Reaktion können beliebige Lösungsmittel verwendet werden, die in Bezug auf die Reaktion inert sind, beispielsweise, obgleich dies nicht kritisch ist, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergleichen; Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Anisol, Diethylglycoldiethylether und dergleichen; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichlorethan und dergleichen; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergleichen; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergleichen; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergleichen; Nitrile, wie Acetonitril und dergleichen; usw., und diese Lösungsmittel können allein oder als Gemische von zwei oder mehreren derselben verwendet werden. Die zu verwendende Menge des cyclischenamins oder eines Salzes davon ist vorzugsweise ein Überschuss, insbesondere 2 bis 5 Mol pro Mol der Verbindung der allgemeinen Formel II, der Verbindung der allgemeinen Formel III oder eines Salzes davon oder der Verbindung der allgemeinen Formel Ia oder eines Salzes davon. Wenn die verwendete Menge des cyclischenamins ca. 1 bis 1,3 Mol beträgt, genügt es, dass ein säurebindendes Mittel in einer Menge von 1 Mol pro Mol der Verbindung der allgemeinen Formel II, der Verbindung der allgemeinen Formel III oder eines Salzes davon oder der Verbindung der allgemeinen Formel Ia oder eines Salzes davon verwendet wird. Zu den säurebindenden Mitteln gehören organische oder anorganische Basen, wie Triethylamin, 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-en (DBU), Kalium-tert.-butylat, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrid und dergleichen.

Die Salze der Verbindung der Formel R<sup>3b</sup>-H umfassen die gleichen Salze an der basischen Gruppe, wie sie im Zusammenhang mit der Verbindung der allgemeinen Formel I erwähnt wurden.

Die Reaktion wird gewöhnlich bei 0 bis 150 °C, vorzugsweise bei 50 bis 100 °C, und gewöhnlich 5 Minuten bis 30 Stunden lang, vorzugsweise 30 Minuten bis 3 Stunden lang, ausgeführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, Ib, III oder V, worin R<sup>1</sup> eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, oder deren Salze können gewünschtenfalls in die entsprechende freie Carbonsäure übergeführt werden, in dem man sie in Gegenwart einer herkömmlichen Säure oder eines herkömmlichen Alkalis, die für die Hydrolyse verwendet werden, hydrolysiert, gewöhnlich bei 0 bis 100 °C, vorzugsweise bei 20 bis 100 °C, 5 Minuten bis 50 Stunden lang, vorzugsweise 5 Minuten bis 4 Stunden lang. Ferner können die Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, Ib, III oder V oder deren Salze gewünschtenfalls in ein Salz oder einen Ester der entsprechenden Verbindung übergeführt werden, indem man sie einer an sich bekannten Salzbildungsreaktion oder Veresterung unterwirft. Wenn die Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, III, IV oder V oder deren Salze eine aktive Gruppe (z.B. eine Hydroxylgruppe, eine Aminogruppe oder dergleichen) in anderen Stellungen als den Reaktionsstellen haben, ist es möglich, die aktiven Gruppen vorher mittels herkömmlicher Methoden zu schützen und die Schutzgruppe nach Beendigung der Reaktion zu entfernen.

Die so erhaltenen Verbindungen können herkömmlichen



Isolierungs- und Reinigungsverfahren, wie der Säulenchromatographie, der Umkristallisation, der Extraktion und dergleichen, unterworfen werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder deren Salze, worin R<sup>3</sup> ein Halogenatom bedeutet (entsprechend den Verbindungen der allgemeinen Formel Ia) sind auch brauchbar als Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen, worin R<sup>3</sup> eine substituierte oder unsubstituierte cyclische Aminogruppe bedeutet (entsprechend den Verbindungen der allgemeinen Formel Ib).

Wenn die erfindungsgemässen Verbindungen als Wirkstoff oder Arzneimittel verwendet werden, können sie in geeigneter Weise mit Trägern kombiniert werden, die in herkömmlichen pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, und in herkömmlicher Weise zu Tabletten, Kapseln, Pulvern, Sirupen, Granulaten, Suppositorien, Salben, Injektionslösungen und dergleichen verarbeitet werden. Die Art der Verabreichung, die Dosierung und die Anzahl der Verabreichungen können entsprechend den Symptomen der Patienten in geeigneter Weise variiert werden, und sie können gewöhnlich in einer Menge von 0,1 bis 100 mg/kg und Tag in einer oder mehreren Portionen oral oder parenteral (z.B. durch Injektion, Tropfinfusion oder Verabreichung in das Rectum) an Erwachsene verabreicht werden.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Bezugsbeispielen, Beispielen und Herstellungsbeispielen erläutert.

Die in den Bezugsbeispielen und Beispielen verwendeten Symbole haben die folgenden Bedeutungen:

- Me: Methylgruppe
- n-Pr: n-Propylgruppe
- Ac: Acetylgruppe
- : Ethylgruppe
- Et: Ethylgruppe
- i-Pr: Isopropylgruppe
- : Allylgruppe

#### Bezugsbeispiel 1

21 g 2,6-Dichlor-5-fluornicotinsäure wurden in 210 ml Chloroform gelöst, und 23,8 g Thionylchlorid sowie 0,1 g N,N-Dimethylformamid wurden zu der resultierenden Lösung zugesetzt. Das resultierende Gemisch wurde 2 Stunden lang bei 70 °C umgesetzt. Das Lösungsmittel und das überschüssige Thionylchlorid wurden durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und der so erhaltene Rückstand wurde in 21 ml Tetrahydrofuran gelöst. 25,1 g Diethylethoxymagnesiummalonat wurden in 110 ml Tetrahydrofuran gelöst, und die Lösung wurde auf -40 bis -30 °C gekühlt. In diese Lösung wurde eine Tetrahydrofuranlösung von 2,6-Dichlor-5-fluornicotinoylchlorid zuge-  
 50 tropft, die vorher im Verlauf von 30 Minuten bei der gleichen Temperatur hergestellt worden war. Diese gemischte Lösung wurde bei der gleichen Temperatur eine Stunde lang gerührt, und dann wurde die Temperatur der Lösung allmählich auf Raumtemperatur erhöht. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen Rückstand wurden 200 ml Chloroform und 100 ml Wasser zugegeben. Der pH-Wert wurde mit 6-normaler Salzsäure auf 1 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 50 ml  
 60 Wasser, 50 ml 5%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 50 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und zu dem erhaltenen öligen  
 65 Produkt wurden 50 ml Wasser und 0,15 g p-Toluolsulfonsäure zugesetzt, worauf das resultierende Gemisch unter kräftigem Rühren bei 100 °C 2 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit

100 ml Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wurde mit 50 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, wonach das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (WAKO SILICA GEL C-200, Eluierungsmittel: Toluol) gereinigt, wobei 23,5 g Ethyl-(2,6-dichlor -5-fluornicotinoyl)-acetat mit einem Schmelzpunkt von 64 bis 65 °C erhalten wurden.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1650, 1630, 1620

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte:

1,25 (1,29H, t,  $J=7$  Hz), 1,33 (1,71H, t,  $J=7$  Hz), 4,07 (1,14H, s), 4,28 (2H, q,  $J=7$  Hz), 5,82 (0,43H, s), 7,80 (1H, d,  $J=7$  Hz), 12,62 (0,43H, s)

#### Bezugsbeispiel 2

8,8 g Ethyl-(2,6-dichlor -5-fluornicotinoyl)-acetat wurden in 40 ml Benzol gelöst, und 4,5 g N,N-Dimethylformamido-

dimethylacetal wurden hinzugegeben, worauf das resultierende Gemisch bei 70 °C 1,5 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Dann wurden 4,1 g 2,4-Difluoranilin zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt, und das resultierende Gemisch wurde bei Raumtemperatur 4 Stunden lang der Reaktion unterworfen. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (WAKO SILICA GEL C-200, Eluierungsmittel: Chloroform) gereinigt, wobei 9,0 g Ethyl-2-(2,6-dichlor -5-fluornicotinoyl) -3-(2,4-difluorphenylamino)-acrylat mit einem Schmelzpunkt von 138 bis 139 °C erhalten wurden.

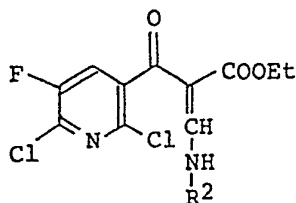
IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1690

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte:

1,08 (3H, t,  $J=7$  Hz), 4,10 (2H, q,  $J=7$  Hz), 6,77-7,40 (4H, m), 8,50 (1H, d,  $J=13$  Hz), 12,70 (1H, d,  $J=13$  Hz)




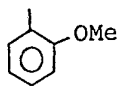
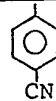
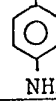
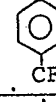
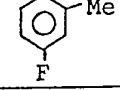
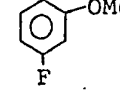
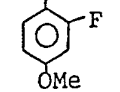
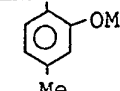
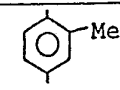
In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 2 angegebenen Verbindungen erhalten.

Tabelle 2



Verbindung	Physikalische Eigenschaften	
	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$
	87-89	1690
	110-114	1710, 1680
	92-93	1710, 1680
	135-137	1720(Sch), 1690
	78-80	1690
	Öellig	1705, 1680 (Sch) *
	154-155	1720 (Sch), 1685
	100-101	1700 (Sch), 1685
	123-125	1710, 1680

Tabelle 2 (Fortsetzung)

	145-146	1705, 1680
	147-149	1685
	Oelig	1695*
	119-121	1700
	Oelig	1700*
	183-186	1685, 1670
	136-138	1705, 1680
	114-116	1680
	137,5-139	1725 (Sch), 1680
	92-95	1705
	125-126	1700 (Sch), 1660
	91-92	1705, 1690

Fussnote: \* Die reine Substanz wurde anstelle einer KBr-Tablette verwendet.

### Bezugsbeispiel 3

(1) 5,5 g Ethyl-(2,6-dichlor -5-fluornicotinoyl)-acetat, 2,37 g N-Methylpiperazin und 2,37 g Triethylamin wurden in 55 ml Chloroform gelöst, und die resultierende Lösung wurde bei 60 bis 65 °C 2 Stunden lang der Reaktion unterworfen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 30 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (WAKO SILICA

GEL C-200, Eluierungsmittel: Chloroform) gereinigt, wobei 60 5,4 g öliges Ethyl-[2-chlor -5-fluor-6-(4-methyl -1-piperazinyl)-nicotinoyl]-acetat erhalten wurden.

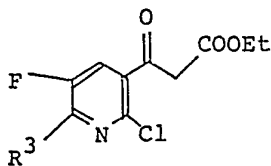
IR (rein),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1750, 1695

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -Werte:

1,25 (3H, t,  $J=7$  Hz), 2,32 (3H, s), 2,12-2,70 (4H, m), 65 3,55-3,96 (4H, m), 4,03 (2H, s), 4,20 (2H, q,  $J=7$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J=13$  Hz)

In ähnlicher Weise wurde die in Tabelle 3 angegebene Verbindung erhalten:

Tabelle 3



Verbindung	Physikalische Eigenschaften	
R <sup>3</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr), cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>
	67-71	1730

(2) 4,5 g Ethyl-[2-chlor -5-fluor -6-(4-methyl -1-piperazinyl)-nicotinoyl]-acetat wurden in 22,5 ml Benzol gelöst, und 1,87 g N,N-Dimethylformamidodimethylacetal wurden zu der resultierenden Lösung zugesetzt, worauf das resultierende Gemisch bei 70 °C 2 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 1,8 g 4-Methoxy -2-methylanilin zugesetzt, und das resultierende Gemisch wurde bei Raumtemperatur 4 Stunden lang der Reaktion unterworfen. Dann wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und der so erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (WAKO SILICA GEL C-200, Eluierungsmittel: Chloroform: Ethanol im Volumenverhältnis 100:1) gereinigt. Die

erhaltene kristalline Substanz wurde mit 10 ml Diethylether gewaschen, wobei 5,0 g Ethyl-2-[2-chlor -5-fluor -6-(4-methyl -1-piperazinyl)-nicotinoyl] -3-(4-methoxy -2-methylphenylamino)-acrylat mit einem Schmelzpunkt von 141 bis 142 °C erhalten wurden.

IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: ν<sub>C=O</sub> 1710 (Sch), 1695

NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ-Werte:

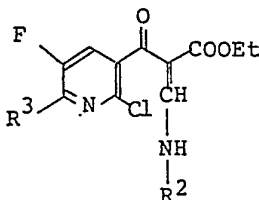
1,08 (3H, t, J=7 Hz), 2,32 (3H, s), 2,40 (3H, s),

2,23-2,68 (4H, m), 3,47-3,83 (4H, m), 3,75 (3H, s), 4,07 (2H, q, J=7 Hz), 6,65-7,25 (3H, m), 7,20 (1H, d, J=13 Hz), 8,48 (1H, d, J=13 Hz), 12,82 (1H, d, J=13 Hz)

In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 4 angegebenen Verbindungen erhalten:

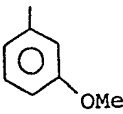
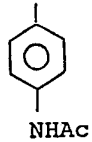
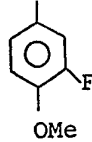
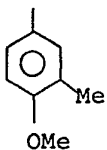

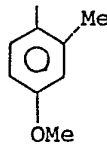
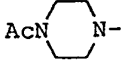
35

Tabelle 4



Verbindung		Physikalische Eigenschaften	
R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (*), cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>
		Oelig	*2 1720 (Sch), 1715
	"	Oelig	*2 1735, 1700

Tabelle 4 (Fortsetzung)

	"	Oelig	*2 1695
	"	161-164	*1 1685, 1670
	"	Oelig	*2 1720 (Sch), 1715
		132-136	*1 1705 (Sch), 1685
		Oelig	*2 1720 (Sch), 1700

Fussnote: \*1: KBr

\*2: Reine Substanz

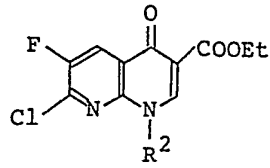
*Beispiel 1*

9,0 g Ethyl-2-(2,6-dichlor -5-fluornicotinoyl) -3-(2,4-difluorphenylamino)-acrylat wurden in 90 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, und 3,6 g Natriumhydrogencarbonat wurden zu der resultierenden Lösung zugesetzt, wonach das resultierende Gemisch bei 120 °C 20 Minuten lang der Reaktion unterworfen wurden. Dann wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und der erhaltene Rückstand wurde in 50 ml Chloroform gelöst. Die resultierende Lösung wurde nacheinander mit 30 ml Wasser und 30 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und die erhaltene kristalline Substanz wurde mit 30 ml Diethylether gewaschen, wobei 7,0 g Ethyl-7-chlor -6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 220 bis 222 °C erhalten wurden.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1730, 1690NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte:1,36 (3H, t,  $J=7$  Hz), 4,30 (2H, q,  $J=7$  Hz), 6,80-7,60 (3H, m), 8,27 (1H, d,  $J=7$  Hz), 8,42 (1H, s)

In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 5 angegebenen Verbindungen erhalten:

Tabelle 5



Verbindung	Physikalische Eigenschaften	
R <sup>2</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr), cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>
	222-224	1730, 1685
	231-232	1730, 1705
	239-241	1685
	205-208	1735, 1685
	244-246	1720, 1680
	207-209,5	1730, 1690
	210-214	1735 (Sch), 1705
	207-208	1730, 1680

Tabelle 5 (Fortsetzung)

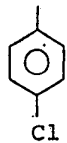
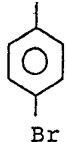

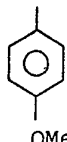
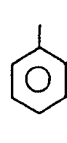

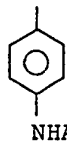


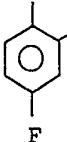
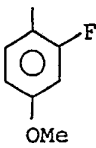
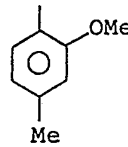
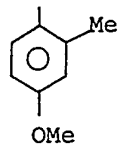
	181-186	1730, 1685
	204-205	1730, 1685
	216-218	1735, 1695
	196-198	1735, 1685
	156-160	1730, 1690
	231-236	1730, 1685
	270-273	1730, 1690
	199-201	1730, 1680
	199-202	1735, 1685
	208-211	1730, 1695

Tabelle 5 (Fortsetzung)

	142-144	1740, 1695
	163-165	1730, 1695
	160-162	1735, 1690

*Beispiel 2*

(1) 3,5 g Ethyl-7-chlor -6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl) -1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carboxylat wurden in 35 ml Chloroform gelöst, und 1,5 g N-Acetylpiperazin sowie 1,6 g Triethylamin wurden dann zu der resultierenden Lösung zugesetzt, wonach das resultierende Gemisch bei 60 °C eine Stunde lang der Reaktion unterworfen wurde. Dann wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (WAKO SILICA GEL C-200, Eluierungsmittel: Chloroform: Ethanol im Vo-

lumenverhältnis 30:1) gereinigt, wobei 3,5 g Ethyl-7-(4-acetyl -1-piperazinyl) -6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 207 bis 209 °C erhalten wurden.

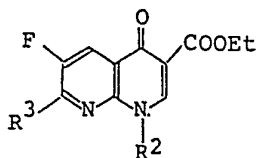
<sup>30</sup> IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1730, 1695

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte:

1,38 (3H, t,  $J=7$  Hz), 2,05 (3H, s), 3,53 (8H, bs), 4,30 (2H, q,  $J=7$  Hz), 6,80-7,75 (3H, m), 8,00 (1H, d,  $J=13$  Hz), 8,30 (1H, s)

<sup>35</sup> In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 6 angegebenen Verbindungen erhalten:

Tabelle 6




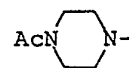
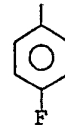
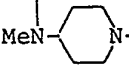
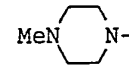
Verbindung		Physikalische Eigenschaften	
$R^2$	$R^3$	Schmelzpunkt (°C)	IR(KBr), $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$
	AcN  N-	216-218	1730, 1690 (Sch).
	Ac MeN  N-	155-156	1730, 1690
"	MeN  N-	217-218	1730, 1695



Tabelle 6 (Fortsetzung)

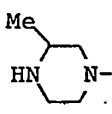
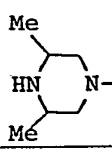
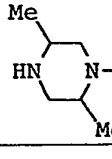

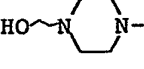
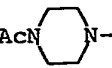

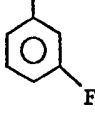
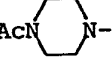

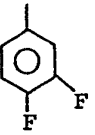

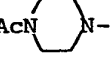
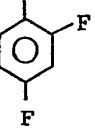
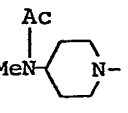
"		144-146	1730, 1690
"		143	1730
"		198-202	1725, 1690
		220-222	1730, 1695
"		253-255	1730, 1690
"		203-205	1730, 1700
		211-213	1735
	"	206	1725, 1690
		193-194	1730, 1700
"		244-246	1725, 1690
		186-187	1725, 1690 (Sch)

Tabelle 6 (Fortsetzung)

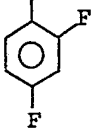
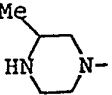
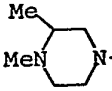
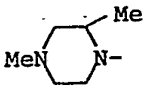
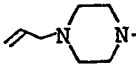
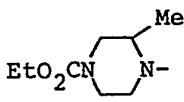
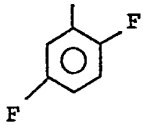
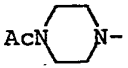
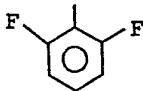
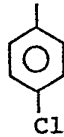
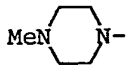

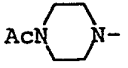
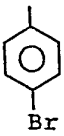
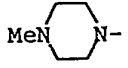
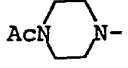
		155-157	1720, 1685
"		153-154	1730, 1700
"		153-155	1730, 1695
"		166-168	1730 (Sch), 1690
"		202-204	1730, 1690
		230-231	1725 (Sch), 1695
	"	193-194	1720 (Sch), 1680, 1675
		207	1725, 1695
		254	1730, 1690
		208	1730, 1690
"		246-247	1730, 1690

Tabelle 6 (Fortsetzung)


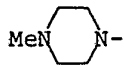
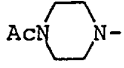
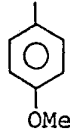

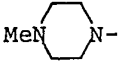
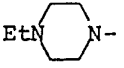
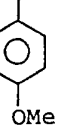
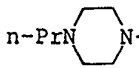
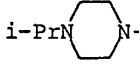
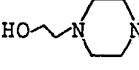
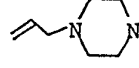
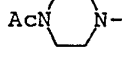

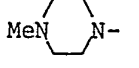
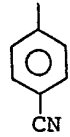
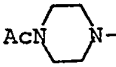

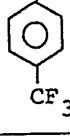
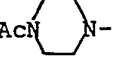
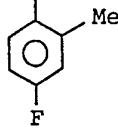
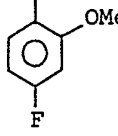
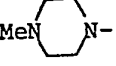
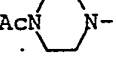
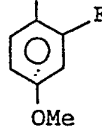
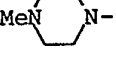
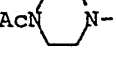
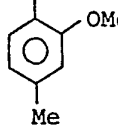
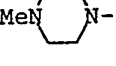
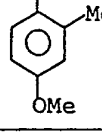
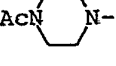
		167-169	1730, 1695
"		206-207,5	1730, 1690
		163-165	1735, 1700
"		174-176	1730, 1690
"		180-181	1735, 1695
		171-172,5	1730, 1685
"		208,5-210	1730, 1690
"		200-202	1730, 1690
"		162-163	1725, 1690
"		197-199	1735, 1690
		136-138	1725, 1685

Tabelle 6 (Fortsetzung)

		270-272	1730, 1690
	"	245-249	1730, 1695
		249-252	1730, 1695
	"	263-264	1730
		166-169	1730, 1685
"		222,5-223,5	1730, 1690
		165-168	1730, 1685
"		215-219	1730, 1695
		170-171	1725, 1690
		169-172	1725, 1690

65

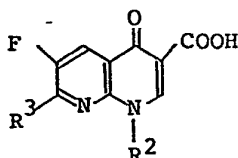
(2) 2,5 g Ethyl-7-(4-acetyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat wurden in 25 ml 6-normaler Salzsäure gelöst,

und die resultierende Lösung wurde 2 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, und sein pH-Wert wurde mit

1-normaler wässriger Natriumhydroxidlösung auf 12 und dann mit Essigsäure auf 6,5 eingestellt. Die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit 30 ml Wasser gewaschen und dann getrocknet, wobei 1,8 g 6-Fluor-1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure erhalten wurden.

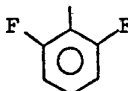
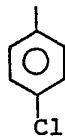
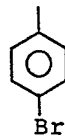
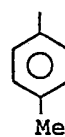

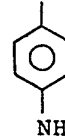
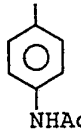
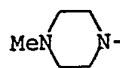
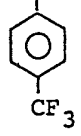
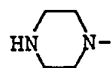
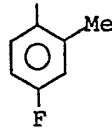
NMR (TFA-d<sub>1</sub>),  $\delta$ -Werte:  
 3,30–4,50 (8H, m), 7,00–7,85 (3H, m), 8,33 (1H, d, J=13 Hz), 9,21 (1H, s)  
 In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 7 angegebenen 5 Verbindungen erhalten:

Tabelle 7



Verbindung		Physikalische Eigenschaften	
R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr), cm <sup>-1</sup> : $\nu_{C=O}$
		252,5–254,5	1730
		>280	* 1720 (Sch)
"		279–280	1725 (Sch)
	"	234–236	1720
	"	222–224	1725
	"	>280	1720
		254–258	1725
		205–207	1730

Tabelle 7 (Fortsetzung)

	"	225-227	1725
	"	>280	1725
	"	273-277	1720
	"	245-246	1725
	"	>280	1725
	"	>280	1730, 1710
		232-236	1725, 1710, 1690
		>280	1725
	"	230-232	1730

Fussnote: \* Die Nujolmethode wurde anstelle der KBr-methode angewandt.

### Beispiel 3

(1) 0,50 g Ethyl-7-chlor -6-fluor-1-(2,4-difluorphenyl) -1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carboxylat wurden in 5 ml Chloroform gelöst, und zu der resultierenden Lösung wurden 0,20 g 3-Acetylaminopyrrolidin und 0,15 g Triethyl-

amin zugesetzt, wonach das resultierende Gemisch bei 60 °C eine Stunde lang der Reaktion unterworfen wurde. Dann wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (WAKO SILICA GEL

C-200, Eluierungsmittel: Chloroform:Ethanol im Volumenverhältnis 30:1) gereinigt, wobei 0,5 g Ethyl-7-(3-acetylamino-1-pyrrolidiny)l-6-fluor-1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 233 bis 235 °C erhalten wurden.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1725, 1700

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte:

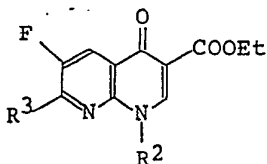
1,32 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1,77–2,27 (m), 2,08 (s) } (5H),

3,12–3,74 (4H, m), 4,02–4,74 (m), 4,29 (q,  $J=7$  Hz) } (3H),

6,75–7,60 (4H, m), 7,93 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8,24 (1H, s)



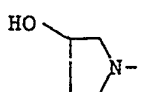
In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 8 angegebenen Verbindungen erhalten:

Tabelle 8



Verbindung		Physikalische Eigenschaften	
$R^2$	$R^3$	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$
		231–233	1730, 1700
"		156	1730, 1690
"		203–205	1725, 1690
"		201–202	1725, 1695
		165	1730, 1690
"		196–197	1730, 1695
		241–244	1725, 1700

Tabelle 8 (Fortsetzung)

		153-155	1735
"		185-187	1730, 1690

(2) 0,25 g Ethyl-7-(3-acetylamino-2-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat wurden in 2,5 ml 6-normaler Salzsäure gelöst, und die resultierende Lösung wurde 2 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, und sein pH-Wert wurde mit 1-normaler wässriger Natriumhydroxidlösung auf 12 und dann mit Essigsäure auf 6,5 eingestellt. Die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit 2 ml

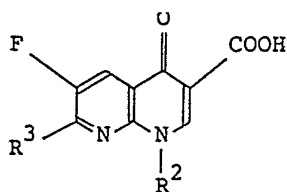
Wasser gewaschen und dann getrocknet, wobei 0,18 g 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure erhalten wurden.

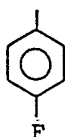
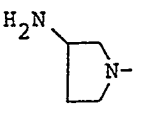
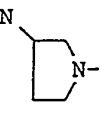
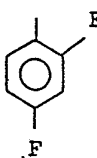
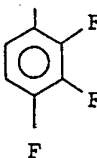
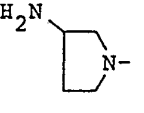
NMR (TFA- $d_1$ ),  $\delta$ -Werte:

2,25-2,85 (2H, m), 3,37-4,69 (5H, m), 6,93-7,81 (3H, m), 8,22 (1H, d,  $J=11$  Hz), 9,16 (1H, s)

In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 9 angegebenen Verbindungen erhalten:

Tabelle 9



Verbindung		Physikalische Eigenschaften	
R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr), $cm^{-1}$ : $\nu_{C=O}$
		260-263	1720
"		259-261	1720 (Sch)
	"	275-278	1720 (Sch)
		278-280	1720



## Beispiel 4

(1) 2,0 g Ethyl-2,6-dichlor -5-fluornicotinoylacetat, 0,96 g 3-Acetylaminopyrrolidin und 0,8 g Triethylamin wurden in 20 ml Chloroform gelöst, und die resultierende Lösung wurde bei 60 bis 65 °C 2 Stunden lang der Reaktion unterworfen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 3 ml Wasser gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und der so erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (WAKO SILICA Gel C-200, Eluierungsmittel: Benzol:Ethylacetat im Volumenverhältnis 1:1) gereinigt, wobei 1,8 g öliges Ethyl-[2-chlor -5-fluor -6-(3-acetylaminopyrrolidinyl)-nicotinoyl]acetat erhalten wurden.

IR (rein),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1740, 1650

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte:

1,28 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1,97 (3H, s), 1,90–2,62 (2H, m), 4,02 (2H, s), 4,15 (2H, q,  $J=7$  Hz), 3,50–4,70 (5H, m), 7,06 (1H, d,  $J=6$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J=13$  Hz)

(2) 0,7 g Ethyl-2-chlor -5-fluor -6-(3-acetylaminopyrrolidinyl)-nicotinoylacetat wurden in 10 ml Benzol gelöst, und zu der resultierenden Lösung wurden 0,235 g N,N-Dimethylformamidodimethylacetat zugesetzt, wonach das resultierende Gemisch bei 70 °C 2 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 0,243 g 2,4-Difluoranilin zugesetzt, und das resultierende Gemisch wurde bei Raumtemperatur 8 Stunden lang der Reaktion unterworfen. Danach wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, der so erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (WAKO SILICA GEL C-200, Eluierungsmittel: Benzol:Ethylacetat im Volumenverhältnis 1:1) gereinigt, und das so erhaltene ölige Produkt wurde mit Diisopropylether verrieben, wobei 0,25 g Ethyl-2-[2-chlor -5-fluor -6-(3-acetylaminopyrrolidinyl)-nicotinoyl]-3-(2,4-difluorphenylamino)-acrylat mit einem Schmelzpunkt von 82 bis 85 °C erhalten wurden.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1695 (Sch), 1660

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte:

1,25 (3H, t,  $J=7$  Hz), 2,07 (3H, s), 1,90–2,30 (2H, m), 4,19 (2H, q,  $J=7$  Hz), 3,60–4,70 (5H, m), 6,49 (1H, d,  $J=6$  Hz), 6,80–7,50 (4H, m), 8,53 (1H, d,  $J=13$  Hz), 12,46 (1H, d,  $J=13$  Hz)

(3) 0,2 g Ethyl-2-[2-chlor -5-fluor -6-(3-acetylaminopyrrolidinyl)-nicotinoyl]-3-(2,4-difluorphenylamino)-acrylat wurden in 3 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, und zu der resultierenden Lösung wurden 0,04 g Natriumhydrogencarbonat zugesetzt, wonach das resultierende Gemisch bei 120 °C eine Stunde lang der Reaktion unterworfen wurde. Danach wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und der so erhaltene Rückstand wurde in 10 ml Chloroform gelöst. Die resultierende Lösung wurde nacheinander mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und die so erhaltene kristalline Substanz wurde mit 5 ml Diethylether gewaschen, wobei 0,13 g Ethyl-7-(3-acetylaminopyrrolidinyl)-6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 233 bis 235 °C erhalten wurden.

In ähnlicher Weise wurde Ethyl-7-(3-acetylaminopyrrolidinyl)-6-fluor -1-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carboxylat erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieses Produktes waren identisch mit denjenigen, die in Beispiel 3-(1) erhalten wurden.

## Beispiel 5

(1) 0,50 g Ethyl-7-chlor -6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carboxylat wurden in 15 ml 6-normaler Salzsäure suspendiert, und die Suspension wurde 3 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml Wasser verdünnt und mit drei Portionen von je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 100 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und die so erhaltene kristalline Substanz wurde mit 15 ml Diethylether gewaschen, wobei 0,40 g 7-Chlor -6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 244 bis 248 °C erhalten wurden.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1720

NMR ( $d_6$ -DMSO),  $\delta$ -Werte:

7,26–8,56 (3H, m), 8,86 (1H, d,  $J=7$  Hz), 9,18 (1H, s)

(2) 0,30 g 7-Chlor -6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure wurden in 3 ml Dimethylsulfoxid suspendiert, und dann wurden 0,25 g N-Methylpiperazin zu der resultierenden Suspension zugegeben, worauf die resultierende Suspension bei 60 °C 30 Minuten lang der Reaktion unterworfen wurde. Dann wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen Rückstand wurden 30 ml Wasser zugesetzt. Der pH-Wert des resultierenden Gemisches wurde mit 10%-iger wässriger Natriumhydroxidlösung auf 12 und dann mit Essigsäure auf 7 eingestellt. Die abgetrennte kristalline Substanz wurde durch Filtration gesammelt und mit 5 ml Wasser gewaschen, wobei 0,24 g 6-Fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 208 bis 209 °C erhalten wurden.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1730

NMR (TFA- $d_4$ ),  $\delta$ -Werte:

3,30 (3H, s), 3,45–5,25 (8H, m), 7,12–8,10 (3H, m), 8,49 (1H, d,  $J=13$  Hz), 9,38 (1H, s)

## Beispiel 6

5,0 g Ethyl-2-[2-chlor -5-fluor -6-(4-methyl-1-piperazinyl)-nicotinoyl]-3-(4-methoxy-2-methylphenyl-amino)-acrylat wurden in 50 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, worauf 1,03 g Natriumhydrogencarbonat zu der resultierenden Lösung zugesetzt wurden, und das resultierende Gemisch wurde bei 120 °C 3 Stunden lang der Reaktion unterworfen. Dann wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und der so erhaltene Rückstand wurde in 50 ml Chloroform gelöst. Die resultierende Lösung wurde nacheinander mit 30 ml Wasser und 30 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und die erhaltene kristalline Substanz wurde mit 30 ml Diethylether gewaschen, wobei 2,38 g Ethyl-6-fluor -1,4-dihydro -1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 144 bis 145 °C erhalten wurden.

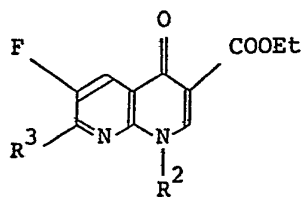
IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1730, 1690

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte:

1,33 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1,95 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,05–2,62 (4H, m), 3,32–3,63 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,32 (2H, q,  $J=7$  Hz), 6,60–7,15 (3H, m), 8,02 (1H, d,  $J=13$  Hz), 8,23 (1H, s)

In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 10 angegebenen Verbindungen erhalten:

Tabelle 10



Verbindung		Physikalische Eigenschaften	
R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr), cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>
	MeN  N-	199-202	1725, 1685
	"	168-171	1735, 1720
	"	174-175	1730, 1695
	"	amorph	1725, 1690
	"	186-189	1725, 1690
	"	166-168	1730, 1695
	AcN  N-	169-172	1725, 1690

*Beispiel 7*

2,0 g Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat wurden in 5 ml 47%iger Bromwasserstoffsäure gelöst, und die resultierende Lösung wurde bei 120 bis 125 °C 2 Stunden lang der Reaktion unterworfen. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde mit 10%iger wässriger Natriumhydroxidlösung auf 13 und dann mit Essigsäure auf 6,5 eingestellt. Die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit 10 ml Wasser gewa-

schen, wobei 1,8 g 6-Fluor-1,4-dihydro-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von über 280 °C erhalten wurden.

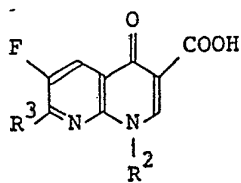
IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: ν<sub>C=O</sub> 1725, 1700 (Sch)

NMR (TFA-d<sub>1</sub>), δ-Werte:

2,08 (3H, s), 3,12 (3H, s), 2,88-5,12 (8H, m), 6,93-7,62 (3H, m), 9,25 (1H, s), 9,43 (1H, d, J=13 Hz)

In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 11 angegebenen Verbindungen erhalten:

Tabelle 11



Verbindung		Physikalische Eigenschaften	
R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr), cm <sup>-1</sup> : $\nu_{C=O}$
		143-146	1725, 1710
"		>280	1710
"		>280	1710
"		>280	1730
"		>280	1725
"		>280	1715
"		200-205	1720, 1705
"		>280	1725
		245-250 (Zers.)	1725, 1700 (Sch)
	"	>280	1725, 1690
		220-224	1725, 1710
"		>280	1730, 1710 (Sch)

Tabelle 11. (Fortsetzung)

	"	>280	1730
"		>255	1725
		251-252	1720
	"	>280	1725 (Sch), 1700
	"	228-230	1730, 1700 (Sch)
		275	1720

*Beispiel 8*

0,40 g Ethyl-6-fluor -1,4-dihydro -1-(4-methoxyphenyl) -7-(1-pyrrolidinyl) -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carboxylat wurden in 10 ml 47%iger Bromwasserstoffsäure gelöst, und die resultierende Lösung wurde bei 120 bis 125 °C 2 Stunden lang der Reaktion unterworfen. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde mit 10%iger wässriger Natriumhydroxidlösung auf 13 und dann mit Essigsäure auf 6,5 eingestellt. Die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit 4 ml Wasser gewaschen, wobei 0,30 g 6-Fluor-1,4-dihydro -1-(4-hydroxyphenyl) -7-(1-pyrrolidinyl) -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 263 bis 265 °C erhalten wurden.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1725, 1705

NMR (TFA-d),  $\delta$ -Werte:

1,54-2,40 (4H, m), 3,14-4,14 (4H, m), 6,95-7,69 (4H, m), 8,09 (1H, d,  $J=12$  Hz), 9,14 (1H, s)

In ähnlicher Weise wurde die folgende Verbindung erhalten:

6-Fluor-1,4-dihydro -1-(4-hydroxyphenyl) -7-(3-hydroxy -1-pyrrolidinyl) -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure

Schmelzpunkt: 180-183 °C

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1725, 1705

*Beispiel 9*

2 ml 1-normale wässrige Natriumhydroxidlösung und 2 ml Ethanol wurden zu 0,1 g Ethyl-7-(4-acetyl -1-piperazinyl) -6-fluor -1-(4-fluorphenyl) -1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carboxylat zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde bei 40 bis 50 °C 10 Minuten lang der Reaktion unterworfen. Anschliessend wurde Essigsäure zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt, um dessen pH-Wert auf 6,5 einzustellen. Dann wurde das Gemisch mit zwei Portionen von je 5 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nacheinander mit 5 ml Wasser und 5 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und die so erhaltene kristalline Substanz wurde mit 2 ml Diethylether gewaschen, wobei 0,08 g 7-(4-Acetyl -1-piperazinyl) -6-fluor -1-(4-fluorphenyl) -1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von über 280 °C erhalten wurden.

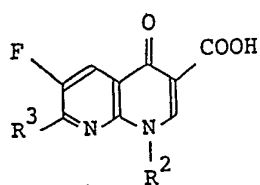
IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1730

NMR ( $d_6$ -DMSO),  $\delta$ -Werte:

2,05 (3H, s), 3,57 (8H, bs), 7,13-7,80 (4H, m), 8,13 (1H, d,  $J=13$  Hz), 8,70 (1H, s)

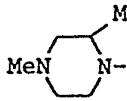
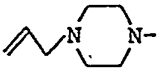

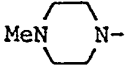

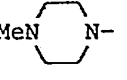

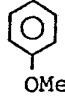
In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 12 angegebenen Verbindungen erhalten:

Tabelle 12



Verbindung		Physikalische Eigenschaften	
R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr), cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>
		277-280	1720
	"	282-290	1725, 1700 (Sch)
"		268-270	1725
"		283-285	1720
"		267-270	1730
		138-139	1690
"		>280	1730, 1700 (Sch)
		>280	1720
	"	208-209	1730
"		>280	1720
"		210-211	1735

Tabelle 12 (Fortsetzung)

"		225-226	1720
"		219-220	1730
		283-284	1730, 1700 (Sch)
		277-280	1730, 1700 (Sch)
	"	271-274	1725
	"	250-252	1725

*Beispiel 10*

2 ml 1-normale wässrige Natriumhydroxidlösung und 2 ml Ethanol wurden zu 0,10 g Ethyl-6-fluor-1-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydro-7-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat zugesetzt, und das resultierende Gemisch wurde bei 40 bis 50 °C 10 Minuten lang der Reaktion unterworfen. Danach wurde Essigsäure zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt, um dessen pH-Wert auf 6,5 einzustellen. Dann wurde das Gemisch mit zwei Portionen von je 5 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nacheinander mit 5 ml Wasser und 5 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmit-

tel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und die so erhaltene kristalline Substanz wurde mit 2 ml Diethylether gewaschen, wobei 0,08 g 6-Fluor-1-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydro-7-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von über 280 °C erhalten wurden.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1730

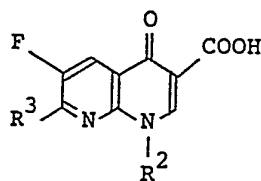
NMR ( $d_6$ -DMSO),  $\delta$ -Werte:


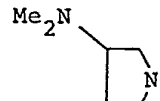

1,92-2,52 (2H, m), 3,22-5,00 (5H, m), 6,97-7,60 (4H, m),

<sup>40</sup> 8,01 (1H, d, J = 11 Hz), 9,00 (1H, s)

In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 13 angegebenen Verbindungen erhalten:

Tabelle 13



Verbindung		Physikalische Eigenschaften	
R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$
		264-265	1725
	"	227	1725

*Beispiel 11*

0,25 g 6-Fluor-1,4-dihydro-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure wurden in 2,5 ml konzentrierter Salzsäure gelöst, und dann wurden 20 ml Ethanol zu der resultierenden Lösung zugesetzt, wonach das resultierende Gemisch 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die so abgeschie-

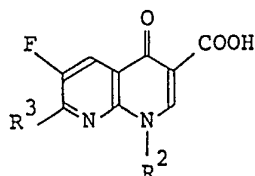
denen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit 5 ml Ethanol gewaschen, wobei 0,2 g des Hydrochlorides von 6-Fluor-1,4-dihydro-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von über 280 °C erhalten wurden.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1725 (Sch), 1705

In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 14 angegebenen Verbindungen erhalten:

Tabelle 14

Hydrochlorid von



Verbindung		Physikalische Eigenschaften	
R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$
		283	1730
		275-278	1720
	"	249-252 (Zers.)	1730
	"	>280	1710
"		280-282	1730
		279-283	1720 (Sch), 1705
		266-269	1720 (Sch), 1700
	"	282	1730

*Beispiel 12*

2,0 g 7-(3-Amino -1-pyrrolidinyl)-6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure wurden in 20 ml konzentrierter Salzsäure gelöst, worauf 200 ml Ethanol bei Raumtemperatur zu der resultierenden Lösung zugesetzt wurden, und die resultierende Lösung wurde 15 Minuten lang gerührt. Die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit 40 ml Ethanol gewaschen, wobei 1,4 g des Hydrochlorides von 7-(3-Amino -1-pyrrolidinyl)-6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 247 bis 250 °C (Zersetzung) erhalten wurden.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1730

*Beispiel 13*

(1) 0,5 g Ethyl-2-(2,6-dichlor -5-fluornicotinoyl)-3-(2,4-difluorphenylamino)-acrylat, 0,143 g N-Methylpiperazin und 0,145 g Triethylamin wurden in 2,5 ml Chloroform gelöst, und die resultierende Lösung wurde 3,5 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch nacheinander mit 3 ml Wasser und 3 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und der so erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (WAKO SILICA GEL C-200, Eluierungsmittel: Chloroform:Ethanol im Volumenverhältnis 50:1) gereinigt, wobei 0,294 g öliges Ethyl-2-[2-chlor -5-fluor -6-(4-methyl -1-piperazinyl)-nicotinoyl]-3-(2,4-difluorphenylamino)-acrylat erhalten wurden.

IR (rein),  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  1735, 1700

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte:

1,13 (3H, t,  $J=7$  Hz), 2,36 (3H, s), 2,55 (4H, t,  $J=5$  Hz), 3,70 (4H, t,  $J=5$  Hz), 4,15 (2H, q,  $J=7$  Hz), 6,77–7,90 (4H, m), 8,51 (1H, d,  $J=13$  Hz), 12,50 (1H, d,  $J=13$  Hz)

(2) Durch Behandeln von 0,2 g Ethyl-2-[2-chlor -5-fluor -6-(4-methyl -1-piperazinyl)-nicotinoyl]-3-(2,4-difluorphenylamino)-acrylat in gleicher Weise wie in den Beispielen 6 und 9 wurden 0,12 g 6-Fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -7-(4-methyl -1-piperazinyl)-4-oxo -1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 208 bis 209 °C erhalten.

*Beispiel 14*

Zu 0,3 g Ethyl-7-(4-ethoxycarbonyl -2-methyl -1-piperazinyl)-6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carboxylat wurden 5 ml 1-normale wässrige Natriumhydroxidlösung und 5 ml Ethanol zugesetzt, und das resultierende Gemisch wurde bei 90 °C 2 Stunden lang der Reaktion unterworfen. Dann wurde Essigsäure zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, um dessen pH-Wert auf 6,5 einzustellen. Die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet, wobei 0,2 g 6-Fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -7-(2-methyl -1-piperazinyl)-4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 230 bis 239 °C erhalten wurden.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1730

NMR (TFA- $d_1$ ),  $\delta$ -Werte:

1,50 (3H, s), 3,20–5,15 (7H, m), 7,00–7,90 (3H, m), 8,35 (1H, d,  $J=13$  Hz), 9,20 (1H, s)

*Beispiel 15*

1,0 g des Dihydrochlorides von 3-Aminopyrrolidin wurde in 20 ml Ethanol suspendiert, und 2,06 g Triethylamin wurden zu der resultierenden Suspension zugesetzt, um eine Lösung zu bilden. Dann wurden 2,0 g Ethyl-7-chlor -6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin

-3-carboxylat bei 30 °C im Verlauf von 15 Minuten zu der Lösung zugegeben, und das resultierende Gemisch wurde bei der gleichen Temperatur 3 Stunden lang der Reaktion unterworfen. Nach Beendigung der Reaktion wurden 30 ml Wasser zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt, und die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit 4 ml Wasser gewaschen. Die so erhaltene kristalline Substanz wurde in 13 ml 6-normaler Salzsäure suspendiert, und die resultierende Suspension wurde 2 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, und die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit zwei Portionen von je 2 ml Wasser gewaschen, wobei 1,97 g des Hydrochlorides von 7-(3-Amino -1-pyrrolidinyl)-6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure erhalten wurden.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1730

*Beispiel 16*

10,0 g 7-(3-Amino -1-pyrrolidinyl)-6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure wurden in 75 ml Ethanol und 75 ml Wasser suspendiert. Zu der resultierenden Suspension wurden bei 40 °C 5,2 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat zugesetzt, und das resultierende Gemisch wurde bei der gleichen Temperatur 30 Minuten lang gerührt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch auf 15 °C gekühlt, und die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit einem Mischlösungsmittel aus 5 ml Ethanol und 5 ml Wasser gewaschen, wobei 12,8 g des p-Toluolsulfonsäuremonohydratsalzes von 7-(3-Amino -1-pyrrolidinyl)-6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 258 bis 260 °C erhalten wurden.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1735

NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ -Werte:

1,82–2,42 (m), 3,12–4,30 (5H, m), 2,27 (s) } (5H),

6,92–8,17 (8H, m), 8,79 (1H, s)

In ähnlicher Weise wurde die folgende Verbindung erhalten:

Oxalsäuresalz von 7-(3-Amino -1-pyrrolidinyl)-6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

Schmelzpunkt (°C): 250–253

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1730

*Beispiel 17*

Zu einer Lösung von 1,6 g Methansulfonsäure in 25 ml Essigsäure wurden 5,00 g 7-(3-Amino -1-pyrrolidinyl)-6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure zugesetzt, wonach die resultierende Suspension bei Raumtemperatur gerührt wurden, um eine Lösung zu bilden. Zu der Lösung wurden bei 40 bis 45 °C im Verlauf von 30 Minuten 100 ml Ethanol zugesetzt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und 30 Minuten lang gerührt. Die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit drei Portionen von je 20 ml Ethanol gewaschen, wobei 3,12 g des Methansulfonsäuresalzes von 7-(3-Amino -1-pyrrolidinyl)-6-fluor -1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von über 300 °C erhalten wurden.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1735

In ähnlicher Weise wurde die folgende Verbindung erhalten:

Schwefelsäuresalz von 7-(3-Amino -1-pyrrolidinyl)-6-flu-



or -1-(2,4-difluorphenyl) -1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure

Schmelzpunkt ( °C): 220–230

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1735

*Herstellungsbeispiel 1*

49 g kristalline Cellulose, 50 g Maisstärke und 1 g Magnesiumstearat wurden mit 50 g 6-Fluor-1-(2,4-difluorphenyl) -1,4-dihydro -4-oxo -7-(1-piperazinyl) -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure gemischt, und die Mischung wurde zu 1000 flachen Tabletten gepresst.

*Herstellungsbeispiel 2*

50 g Maisstärke wurden mit 100 g 6-Fluor -1-(2,4-difluorphenyl) -1,4-dihydro -4-oxo -7-(1-piperazinyl) -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure gemischt, und 1000 Kapseln wurden

mit der resultierenden Mischung gefüllt, um Kapseln zu erhalten.

*Herstellungsbeispiel 3*

5 49 g kristalline Cellulose, 50 g Maisstärke und 1 g Magnesiumstearat wurden mit 50 g 7-(3-Amino -1-pyrrolidinyl) -1-(2,4-difluorphenyl) -6-fluor -1,4-dihydro -4-oxo -1,8-naphthyridin -3-carbonsäure gemischt, und die Mischung wurde zu 1000 flachen Tabletten verpresst.

*Herstellungsbeispiel 4*

10 50 g Maisstärke wurden mit 100 g 7-(3-Amino -1-pyrrolidinyl) -1-(2,4-difluorphenyl) -6-fluor -1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin -3-carbonsäure gemischt, und 1000 Kapseln wurden mit der resultierenden Mischung gefüllt, um Kapseln zu erhalten.