



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **216 010 A5**3(51) C 07 D 221/04
C 07 D 215/22

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 254 624 2	(22)	08.09.83	(44)	28.11.84
(31)	416406 522275	(32)	09.09.82 12.08.83	(33)	US

(71) siehe (73)
 (72) Culbertson, Townley P.; Mich, Thomas F.; Domagala, John M.; Nichols, Jeffrey B., US
 (73) Warner-Lambert CO, Ann Arbor, Michigan 48105, 2800 Plymouth Road, US

(54) **Verfahren zur Herstellung von 1,4-Dihydro-4-oxochinolin- oder -naphthyridin-3-carbonsäure-Derivaten**

(57) 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin- oder -naphthyridin-3-carbonsäure-Derivate, die in 7-Stellung eine Aminogruppierung aufweisen, werden u. a. hergestellt durch Umsetzung der entsprechenden Verbindung, bei der sich in 7-Stellung eine austretende Gruppe befindet mit dem den gewünschten Substituenten liefernden Amin. Die so erhaltenen Verbindungen sind wertvolle antibakterielle Mittel.

Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-
oder -naphthyridin-3-carbonsäure-Derivaten

5

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstel-
lung von 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin- oder -naphthyridin-
10 carbonsäuren. Die so erhaltenen Verbindungen und ihre
pharmakologisch verträglichen Salze sind geeignet als
antibakterielle Mittel.

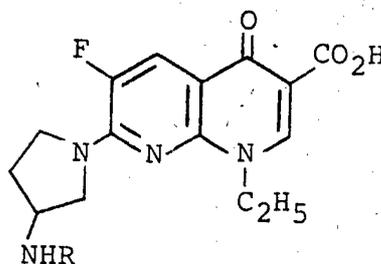
Charakterisitk der bekannten technischen Lösungen:

15

Die US-PS 4 341 784 beschreibt bestimmte substituierte
7-(3-Amino-1-pyrrolidiny1)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-
4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäuren der all-
gemeinen Formel

20

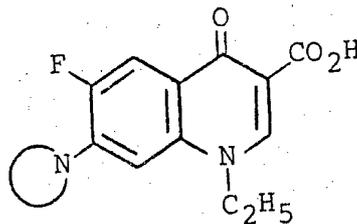
25



/2

Es ist angegeben, daß diese Verbindungen antibakterielle Wirkung besitzen.

In The Journal of Medicinal Chemistry, 23, 1358 (1980) werden bestimmte substituierte Chinolin-3-carbonsäuren der Strukturformel beschrieben



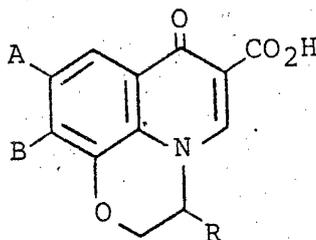
10

in der N - eine Pyrrolidinygruppe sein kann (siehe auch US-PS 4 146 719). Es ist angegeben, daß die Verbindungen antibakterielle Wirksamkeit besitzen.

15

Die EP-Anmeldung 81 106 747, Veröffentlichungsnummer 047 005 offenbart bestimmte Benzoxazinderivate der Strukturformel

20



25

in der A ein Halogenatom ist und B ein cyclischer Aminsubstituent wie ein Pyrrolidin- oder Piperidinrest sein kann.

30

Bestimmte in 7-Stellung heterocyclisch substituierte 1,8-Naphthyridine sind beschrieben in Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica, 29, 27 (1977). Die US-PS 3 753 993 und 3 907 808 beschreiben bestimmte 7-Pyridylchinoline.

35

Auch diese Verbindungen sollen antibakterielle Wirksamkeit besitzen.

Ziel der Erfindung:

5

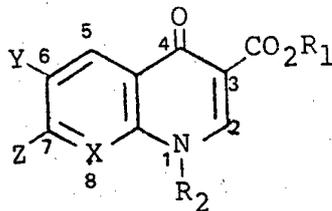
Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung neuer antibakterieller Mittel zu entwickeln und dadurch neue wirksame antibakterielle Mittel zur Verfügung zu stellen.

10

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die Erfindung betrifft, in erster Linie ein Verfahren zur Herstellung von 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin- oder -naphthyridin-3-carbonsäuren der Strukturformel I

15

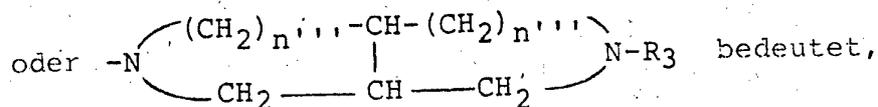
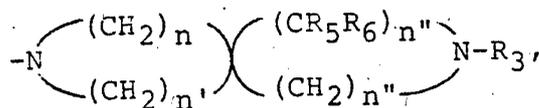


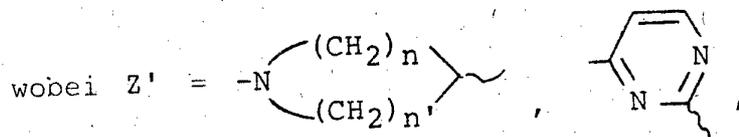
20

25

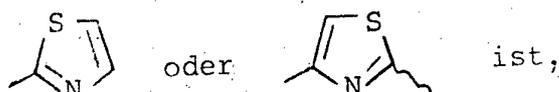
in der Z = $-Z' \sim (CR_5R_6)_n \cdot NR_3R_4$,

30

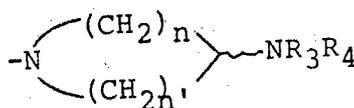




5



- 10 X = CH, CCl, CF, C-OH, CO-Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
 C-NH-Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder N;
 Y = H, F, Cl oder Br;
 n = 1, 2, 3 oder 4;
 n' = 1, 2, 3 oder 4, wobei $n + n' = 2, 3, 4$ oder 5 ist;
 15 n'' = 0, 1 oder 2 und
 n''' = 1 oder 2 bedeutet,
 R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6
 C-Atomen oder ein Kation,
 R₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Vinyl-,
 20 Halogenalkyl- oder Hydroxyalkylgruppe mit 2 bis 4 C-Atomen
 oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 C-Atomen,
 R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4
 C-Atomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 C-Atomen,
 R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4
 25 C-Atomen, eine Hydroxyalkylgruppe mit 2 bis 4 C-Atomen,
 eine Trifluorethyl- oder R₇CO-Gruppe bedeutet, wobei R₇
 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine Alkoxy-
 gruppe mit 1 bis 4 C-Atomen ist,
 mit der Maßgabe, daß wenn X = N ist und Z eine
 30 Gruppe der Formel



bedeutet, in der $n + n' = 3$ ist,

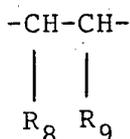
R₃ eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen
oder R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und R₄
eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Hydroxyal-
kylgruppe mit 2 bis 4 C-Atomen oder eine Trichlorethyl-
5 gruppe ist;

R₅ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen,

R₆ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen bedeutet,

und wenn X: C-OH ist, das Wasserstoffatom der C-OH-Gruppe

10 und R₂ von N-R₂ ersetzt sein können durch den Ring bildenden Rest



15

bei dem R₈ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis
3 C-Atomen und R₉ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit
1 bis 3 C-Atomen ist

20 sowie deren pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalzen
oder Basensalzen.

Das Symbol ~ ist nur so zu verstehen, daß es den Punkt
einer Anbindung des Restes an andere Atome des restlichen
Teils des Moleküls anzeigt.

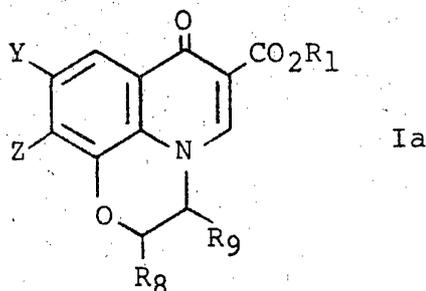
25

Verbindungen, bei denen X = COH ist und bei denen
das Wasserstoffatom und R₂ von NR₂ ersetzt sind durch den
Ring bildenden Rest -CH-CH- besitzen die folgende Formel

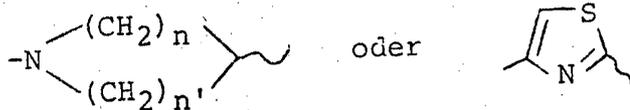


30

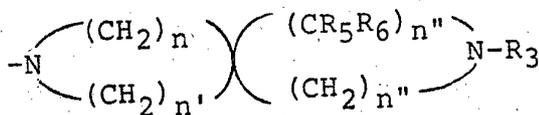
35



10 Die bevorzugten erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind solche, bei denen Z'



ist, sowie solche, bei denen Z



Andere bevorzugte erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen sind solche, bei denen Y ein Fluoratom bedeutet;

25 solche bei denen X = N, CH oder C-F ist;

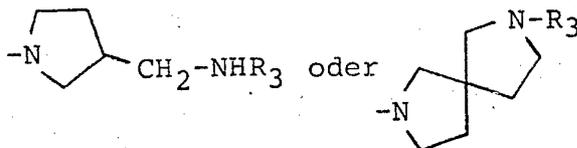
solche cyclischen Derivate, bei denen C-O an das 1-Stickstoffatom über den -CHR₈CHR₉-Rest gebunden ist und R₈ und R₉ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten;

30 solche, bei denen R₁ ein Wasserstoffatom ist oder ein pharmazeutisch verträgliches Basensalz wie ein Metall- oder Aminalsalz;

solche, bei denen R₂ eine Ethyl-, Vinyl- oder 2-Fluor-ethylgruppe bedeutet sowie solche, bei denen n'' = 1,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet und R₄, R₅ und R₆ jeweils Wasserstoffatome darstellen.

5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen, bei denen X = N oder CF ist, Z



10

bedeutet, R₁ ein Wasserstoffatom, R₂ eine Ethyl-, Vinyl- oder 2-Fluorethylgruppe und R₃ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet oder die pharmazeutisch verträglichen Säure-Additionssalze oder Basensalze davon.

15

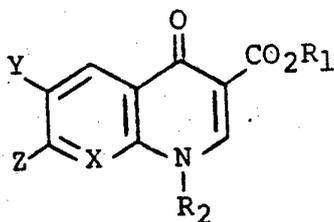
Besonders bevorzugte Verbindungen sind

- 7-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure;
- 20 7-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure;
- 7-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure;
- 25 7-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1-ethenyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure;
- 1-Ethyl-7-[3-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure;
- 30 1-Ethyl-7-[3-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure;
- 7-[3-[(Ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1-(2-fluor ethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure;

- 7-[3-[(Ethylamino)methyl-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor -
1-ethenyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbon-
säure;
- 5 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-[3-[(1-methylethyl)-
amino]methyl]-1-pyrrolidinyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin -
3-carbonsäure;
- 1-Ethyl-7-[3-[(1-methylethyl)amino]methyl]-1-
pyrrolidinyl]-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-
chinolincarbonsäure;
- 10 9-Fluor -2,3-dihydro-3-methyl-10-(7-methyl-2,7-
diazaspiro[4.4]non-2-yl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-
1,4-benzoxazin -6-carbonsäure;
- 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(7-methyl-2,7-
diazaspiro[4.4]non-2-yl)-4-oxo-1,8-naphthyridin -3-
15 carbonsäure;
- 1-Ethyl-6,8-difluor -1,4-dihydro-7-(7-ethyl-2,7-
diazaspiro[4.4]non-2-yl)-4-oxo-3-chinolincar-
bonsäure;
- 1-Ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(7-methyl-2,7-
20 diazaspiro[4.4]non-2-yl)-4-oxo-3-chinolin-
carbonsäure;
- 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-ethyl-6,8-difluor -1,4-
dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure;
- 7-(3-Amino-1-azetidiny)l)-1-ethyl-6-fluor -1,4-dihydro-
25 4-oxo-1,8-naphthyridin -3-carbonsäure;
- und die pharmakologisch verträglichen Säureadditions-
salze oder Basensalze davon.

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden die Zwischenprodukte Ethyl[(3-pyrrolidinyl)methyl]-carbamate, N-Ethyl- und N-Methyl-3-pyrrolidinmethanamin, 2-Methyl- und 2-Ethyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan und deren Säureadditionssalze bevorzugt verwendet.

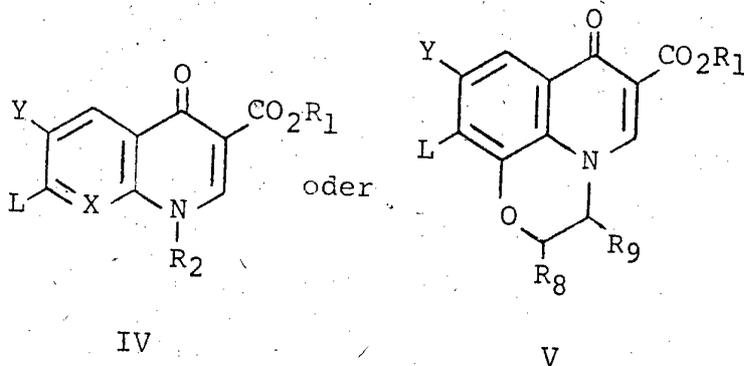
Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel



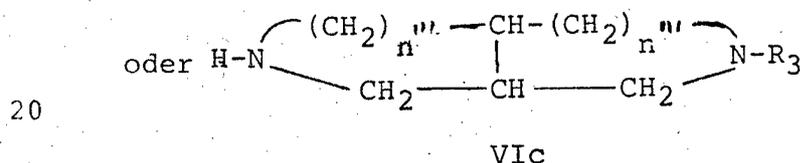
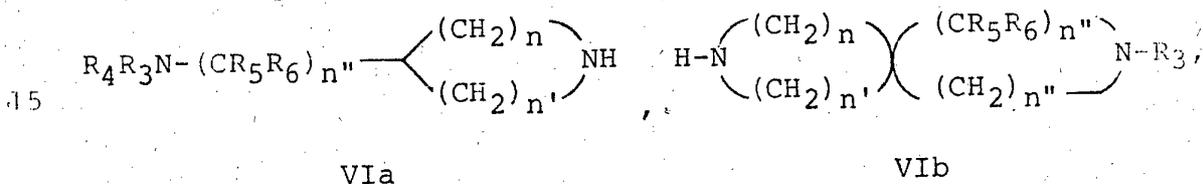
III

in der R₁, R₂, X, Y und Z die bei Formel I angegebene Bedeutung haben, umfaßt die Umsetzung einer Verbindung

der folgenden Strukturformeln



10 mit einem Amin, entsprechend der Gruppe Z, in der Z eine Verbindung der Strukturformel



25 ist, wobei alle Symbole die in Formel I angegebene Bedeutung haben und L eine austretende Gruppe bedeutet, vorzugsweise ein Fluor- oder Chloratom.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen können in Form von Arzneimitteln angewandt werden, die eine antibakteriell wirksame Menge einer Verbindung der Strukturformel I und von deren pharmakologisch annehmbaren Salzen in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen.

30

Mit Hilfe der erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen oder der Mittel, können bakterielle Infektionen bei

35

Säugetieren behandelt werden durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge einer erfindungsgemäß herstellbaren Verbindung oder eines solchen Mittels.

- 5 Die Verbindungen der Strukturformel III können leicht hergestellt werden durch Behandlung einer entsprechenden Verbindung der Strukturformel IV oder V mit dem gewünscht cyclischen Amin VIA, VIB oder VIC. Für diese Reaktion kann der Alkylaminsubstituent der Verbindung VIA, VIB oder VIC, wenn dies erwünscht wird, durch eine Gruppe geschützt werden, die ihn gegenüber den Reaktionsbedingungen im wesentlichen inert macht. Zum Beispiel können Schutzgruppen wie die folgenden angewandt werden:
- 10
- 15 Acylgruppen von Carbonsäuren wie Formyl, Acetyl, Trifluoracetyl;
Alkoxy-carbonylgruppen wie Ethoxy-carbonyl, tert.-Butoxy-carbonyl, β,β,β -Trichlor ethoxy-carbonyl, β -Iodethoxy-carbonyl;
- 20 Aryloxy-carbonylgruppen wie Benzyloxy-carbonyl, p-Methoxybenzyloxy-carbonyl, Phenoxy-carbonyl;
Silylgruppen wie Trimethylsilyl und Gruppen wie Trityl, Tetrahydropyranyl, Vinyloxy-carbonyl, o-Nitrophenylsulfenyl, Diphenylphosphinyl, p-Toluolsulfonyl und Benzyl.
- 25 Die Schutzgruppe kann nach der Umsetzung zwischen der Verbindung IV oder V mit der Verbindung VIA, VIB oder VIC, wenn dies erwünscht wird, durch an sich bekannte Verfahren entfernt werden. Zum Beispiel kann die Ethoxy-carbonylgruppe entfernt werden durch saure oder basische
- 30 Hydrolyse und die Tritylgruppe kann entfernt werden durch Hydrogenolyse.

Die Reaktion zwischen der Verbindung der Strukturformel IV oder V und einer gegebenenfalls geschützten Verbindung der Formel VIA, VIB und VIC kann durchgeführt werden mit oder ohne Lösungsmittel, vorzugsweise bei erhöhter

35

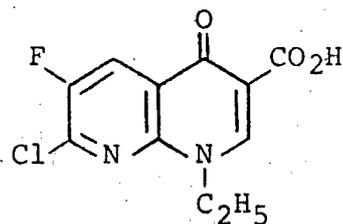
Temperatur, eine ausreichende Zeit, so daß die Reaktion im wesentlichen vollständig ist. Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines Säureakzeptors wie eines Alkali- oder Erdalkalicarbonats oder-bicarbonats, eines tertiären Amins wie Triethylamin, Pyridin oder Picolin durchgeführt. Wahlweise kann auch ein Überschuß der Verbindung der Formel VI als Säureakzeptor angewandt werden.

Geeignete Lösungsmittel für diese Reaktionen sind nicht reaktionsfähige Lösungsmittel wie Acetonitril, Tetrahydrofuran, Ethanol, Chloroform, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Pyridin, Picolin, Wasser und ähnliches. Lösungsmittelgemische können ebenfalls angewandt werden.

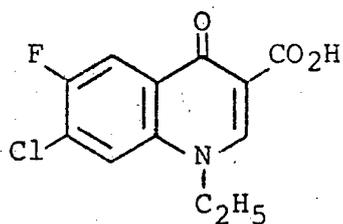
Geeignete Reaktionstemperaturen liegen im Bereich von etwa 20 bis etwa 150°C, wobei höhere Temperaturen im allgemeinen kürzere Reaktionszeiten erfordern.

Die Entfernung der Schutzgruppe R_4 kann entweder vor oder nach der Isolierung des Produktes III durchgeführt werden. Die Schutzgruppe R_4 muß auch nicht entfernt werden.

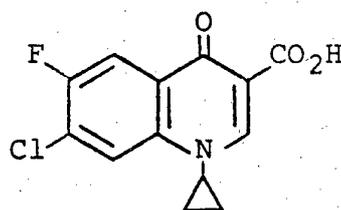
Die Ausgangsverbindungen der Formeln IV und V sind bekannt. So sind die folgenden Verbindungen in den angegebenen Druckschriften erwähnt:



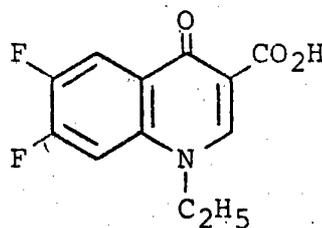
EP-Anmeldung 80 40 1369



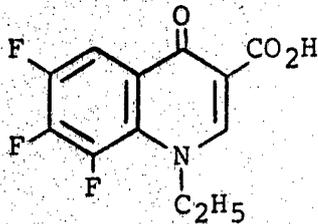
J. Med. Chem., 23, 1358 (1980)



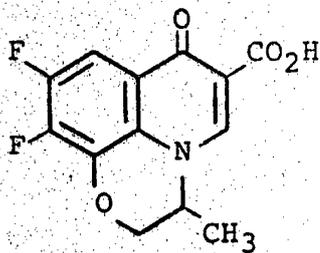
EP-A1 0078362



EP-A2 0 000 203

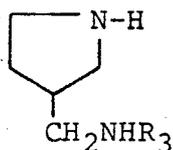


GB-PS 2 057 440



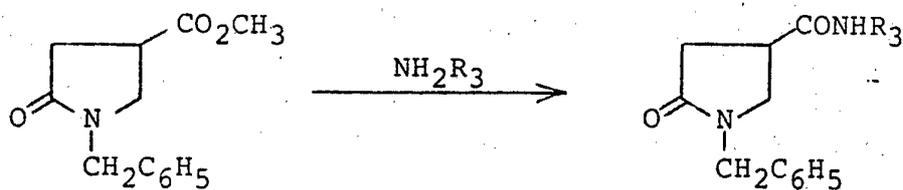
EP-Anmeldung 81 10 6747

Die Verbindungen der Strukturformeln VIa, VIb oder VIc sind entweder bekannte Verbindungen oder sie können aus bekannten Ausgangssubstanzen nach Standardverfahren oder durch eine Variation derartiger Verfahren hergestellt werden. Zum Beispiel können 3-Pyrrolidinmethanamine der Strukturformel D



D

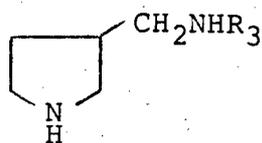
leicht hergestellt werden aus der bekannten Ausgangssubstanz Methyl-5-oxo-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidin-carboxylat, A, [J. Org. Chem., 26, 1519 (1961)] nach dem folgenden Reaktionsschema



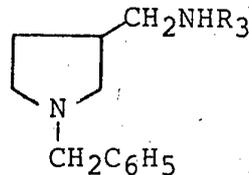
A

B

25



D

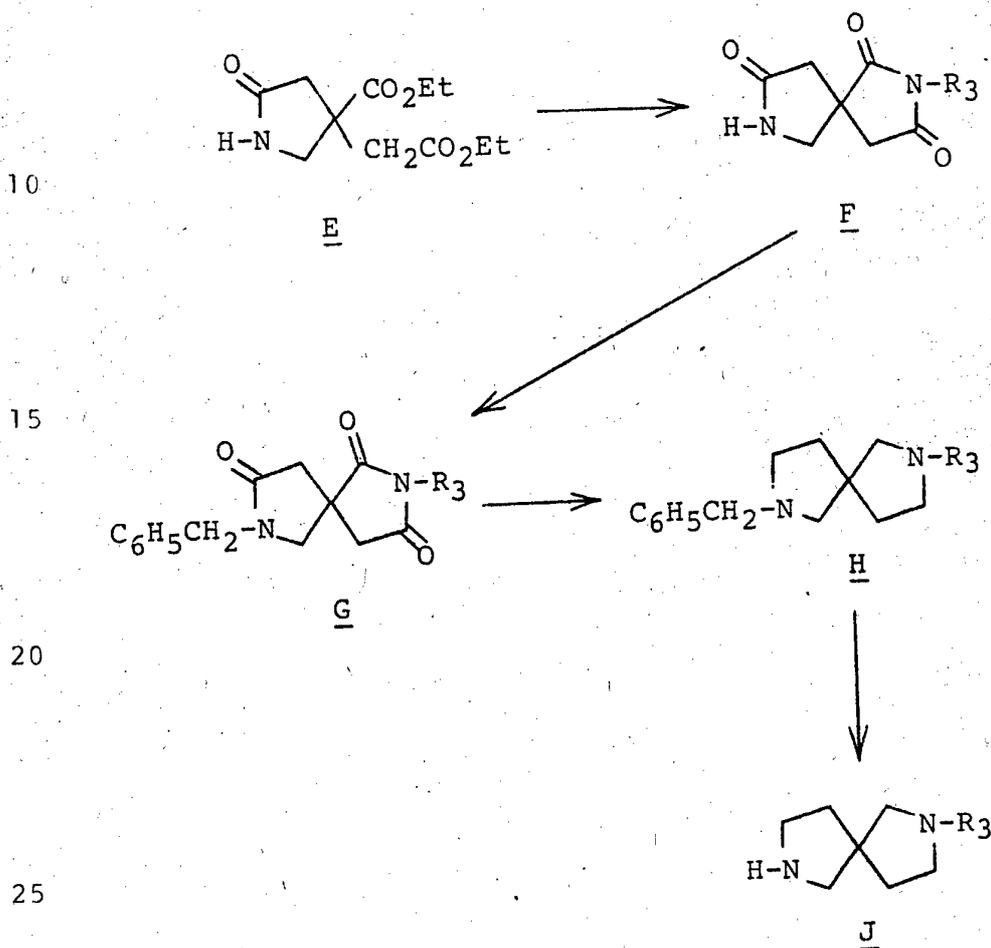


C

Die Verbindung, in der R_3 Wasserstoff ist, d.h. 3-Pyrrolidinmethanamin, ist angegeben in J. Org. Chem., 26, 4955 (1961).

5 So kann die Verbindung A in das entsprechende Amid B umgewandelt werden durch Behandlung mit R_3NH_2 ; z.B. kann eine gesättigte Lösung von Ethylamin in einem Alkanol wie Methanol angewandt werden. Das Diamid B kann anschließend reduziert werden unter Bildung des entsprechenden Diamins C. Diese Reduktion kann beispielsweise
10 durchgeführt werden unter Verwendung von Lithium-aluminiumhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran. Die Verbindung C kann anschließend debenzyliert werden, z.B. unter Anwendung von Wasserstoff und 20 % Palladium auf Kohle unter Bildung des Diamins D.
15 Wahlweise kann, wenn bei der Verbindung C $R = H$ ist, die primäre Aminfunktion mit einer Gruppe R_4 wie angegeben geschützt werden. Zum Beispiel kann die primäre Aminfunktion acyliert werden mit einem Acylhalogenid wie Acetylchlorid nach bekannten Verfahren. Die primäre
20 Aminfunktion der Verbindung C kann auch in einen Carbamat-ester wie den Ethyl-ester überführt werden durch Behandlung mit Ethylchlorformiat in Gegenwart einer starken Base wie 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylenechlorid. Die Benzyl-
25 gruppe kann anschließend entfernt werden, z.B. wie oben für die Verbindung C beschrieben, wodurch die Verbindung D entsteht, in der $R = -CO_2C_2H_5$ ist, die nach Umwandlung in eine Verbindung vom Typ VIa oder VIb mit einer Verbindung der Strukturformel IV oder V umgesetzt
30 werden kann unter Bildung einer entsprechenden Verbindung der Strukturformeln I oder Ia. Die $-CO_2C_2H_5$ -Gruppe kann nach Standardverfahren entfernt werden.

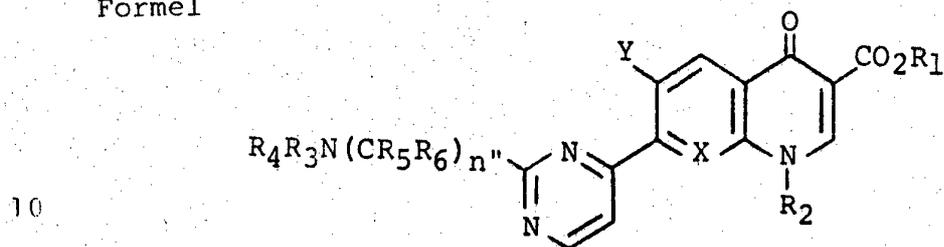
Ähnlich können Spiroaminoverbindungen der Strukturformel VIb leicht hergestellt werden aus der bekannten Ausgangssubstanz 3-Ethoxycarbonyl-5-oxo-3-pyrrolidin-essigsäure-ethylester [J. Org. Chem., 46, 2757 (1981)] nach dem folgenden Reaktionsschema



Die Verbindung 2,7-Diazaspiro-[4,4]nonan, in der $R_3 = H$ ist, ist in dieser Druckschrift beschrieben. So kann die Verbindung **E** in das entsprechende Amid **F** umgewandelt werden durch Behandlung mit R_3NH_2 , z.B. Methylamin in Wasser und anschließende Benzylierung, die mit Natriumhydrid und Benzylchlorid durchgeführt werden kann unter Bildung von **G**. Die Reduktion des Diamins **H** kann erreicht

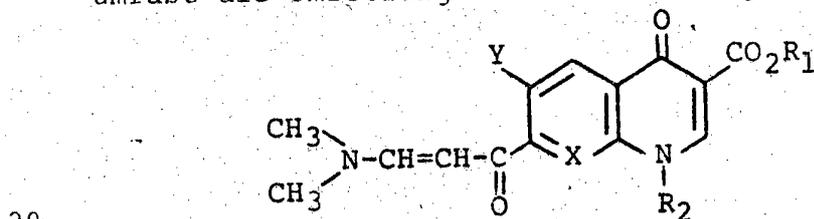
werden mit Hilfe von Lithium-aluminium-hydrid. Die anschließende Debenzylierung, z.B. mit Wasserstoff und 20 % Palladium auf Kohle ergibt das Diamin J.

5 Die erfindungsgemäße Herstellung von Verbindungen der Formel



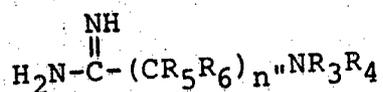
Ib

15 umfaßt die Umsetzung einer Verbindung der Strukturformel



VII

25 mit einem Amidin der Strukturformel

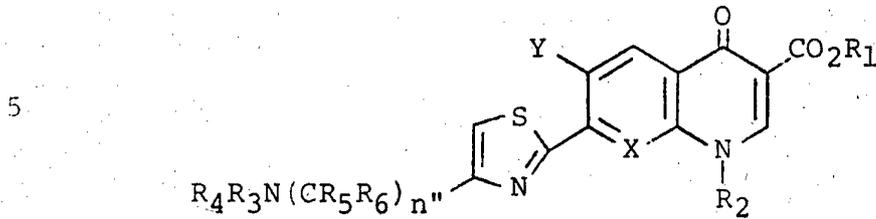


30

VIII

wobei X, Y, R_1-R_6 und n" die bei Formel I angegebene Bedeutung haben.

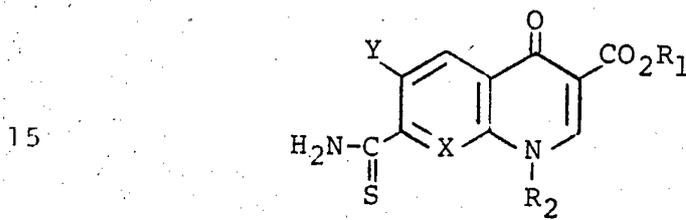
Die erfindungsgemäße Herstellung von Verbindungen der
Strukturformel



Ic

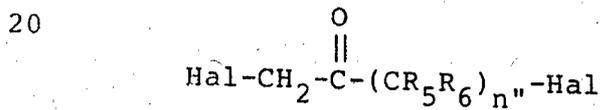
10 umfaßt:

a) Umsetzung einer Verbindung der Strukturformel

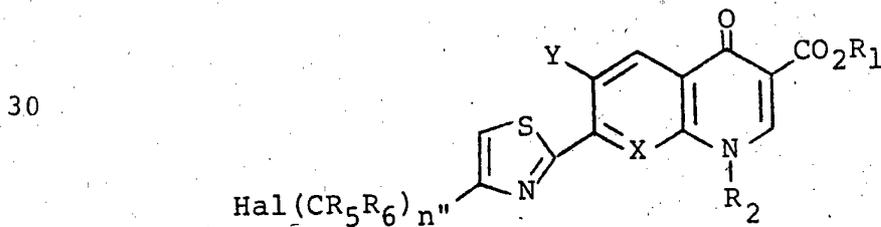


IX

mit einem Dihalogenketon der Formel



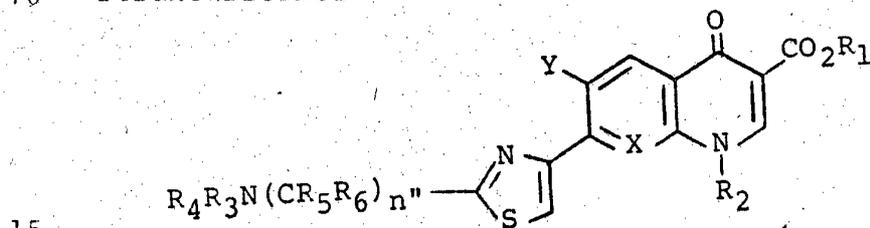
25 wobei X, Y, R, R₂, R₅ und R₆ die bei Formel I angegebene
Bedeutung haben; n'' 1 oder 2 ist und Hal irgendein Halo-
genatom, vorzugsweise ein Chloratom, bedeutet unter Bil-
dung des Halogenmethylthiazols;



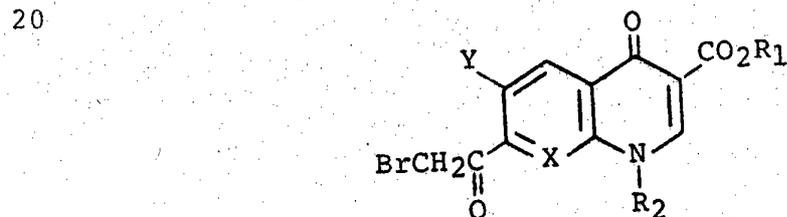
X

- b) Ersatz des Halogenatoms X durch eine Aminogruppe der Formel R_3R_4N - oder ein Azidion,
c) Reduktion der Azidgruppe unter Bildung der Verbindung Ib, in der R_3 und R_4 Wasserstoff bedeuten,
5 d) gegebenenfalls Alkylierung der primären Aminogruppe unter Bildung von Verbindungen Ic, wobei R_3 und /oder R_4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen bedeuten.

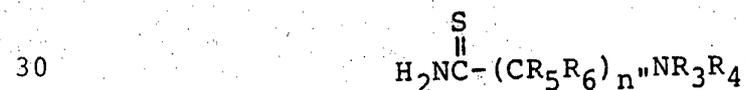
10 Die erfindungsgemäße Herstellung von Verbindungen der Strukturformel



20 umfaßt die Umsetzung einer Verbindung der Strukturformel



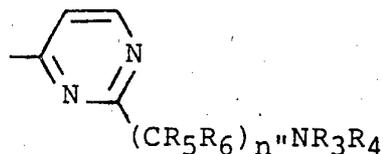
30 mit einem Thioamid der Strukturformel XII



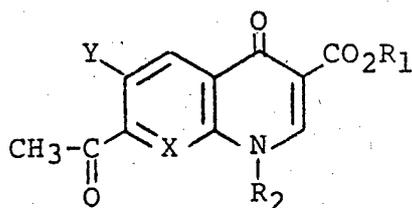
XII

wobei X, Y, R₁-R₆ und n" die bei Formel I angegebene Bedeutung haben.

Die Verbindungen der Formel I, bei denen Z

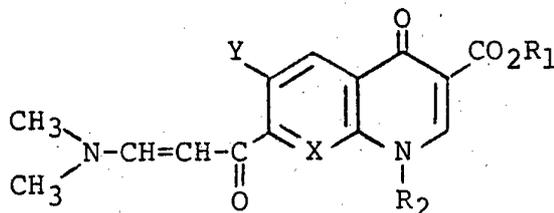


10 ist, können hergestellt werden aus dem entsprechend substituierten Methylketon



XIII

20 wobei X, Y, R₁-R₆ und n" die oben angegebene Bedeutung haben. Die Verbindung XIII kann mit tert.-Butoxy-bis-dimethylaminomethan behandelt werden unter Bildung einer Verbindung der Formel XIV



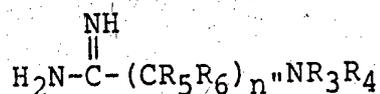
30

XIV

Diese Reaktion kann durchgeführt werden durch Vermischen der beiden Reaktionspartner in einem nichtreagierenden Lösungsmittel wie Dimethylformamid bei erhöhter Temperatur.

5

Die Verbindung XIV kann dann mit irgendeinem von verschiedenen substituierten Amidinen der Strukturformel



10

XV

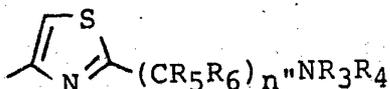
umgesetzt werden, wobei R_1-R_6 und n die bei Formel I angegebene Bedeutung haben, unter Bildung der entsprechend substituierten Pyrimidine. Die Reaktion kann durchgeführt werden durch Vermischen der beiden Reaktionspartner in einem inerten Lösungsmittel wie tert.-Butanol in Gegenwart einer Base wie Kalium-tert.-butoxid bei erhöhter Temperatur. Eine Variation dieser Reaktionen, z.B. um die Ausbeute an einer speziellen Verbindung zu maximieren, liegt im fachmännischen Können.

15

20

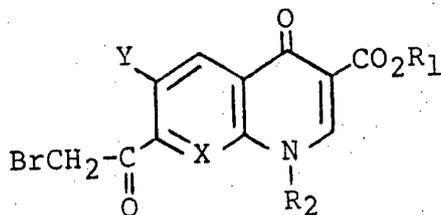
Die Verbindungen der Strukturformel I, bei denen Z

25



30

ist, können auch hergestellt werden aus dem entsprechend substituierten Methylketon XIII. So wird die Verbindung XIII zunächst bromiert unter Bildung des α -Bromketons XVI.

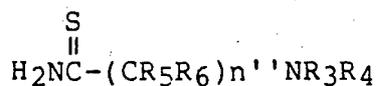


5

XVI

10 Diese Reaktion kann durchgeführt werden durch Behandlung der Verbindung XIII mit Kaliumbromat und Bromwasserstoffsäure in einem nichtreagierenden Lösungsmittel wie Essigsäure. Die Verbindung XVI wird dann mit irgendeinem

15

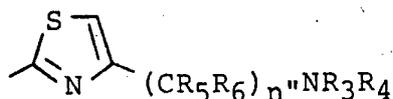


XVII

20 umgesetzt, wobei R₁-R₆ und n" die oben angegebene Bedeutung haben, unter Bildung der entsprechend substituierten 2-(substituierten)-Thiazol-4-yl-Verbindung. Diese Reaktion kann durchgeführt werden durch Vermischen der Verbindungen XVI und XVII in einem nichtreagierenden

25 Lösungsmittel wie Ethanol oder Dimethylformamid, üblicherweise bei Raumtemperatur. Variationen dieser Reaktionen, z.B. um die Ausbeute an einer speziellen Verbindung zu maximieren, liegen im fachmännischen Können.

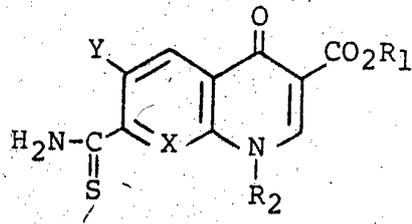
30 Die Verbindungen der Formel I, bei denen Z



35

ist, können hergestellt werden aus dem entsprechend substituierten Thioamid

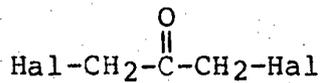
5



XVIII

10

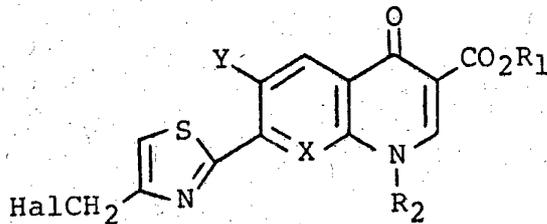
indem man zunächst die Verbindung XVIII umsetzt mit einem Dihalogenketon



15

unter Bildung des Halogenmethylthiazols

20

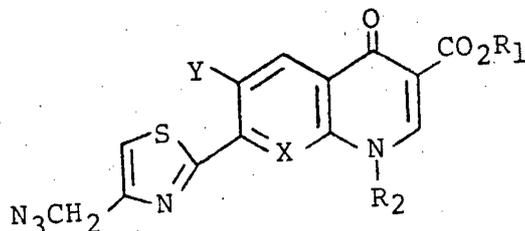


XIX

25

Bei einer bevorzugten Arbeitsweise wird 1,3-Dichloraceton mit der Verbindung XVIII in einem nichtreagierenden Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid vermischt und ungefähr 4 h auf etwa 100°C erwärmt. Das Produkt XIX, bei dem Hal ein Chloratom bedeutet, kann nach Standardverfahren isoliert und gereinigt werden. Diese Verbindung wird dann mit dem Azidion, vorzugsweise mit Natriumazid in einem üblichen nichtreagierenden Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid behandelt, durch etwa 4 h langes Erwärmen auf ungefähr 100°C. Die so gebildete Azido-

30
35

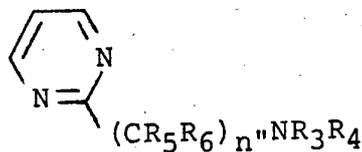


XX

10 kann dann reduziert werden unter Bildung des entsprechen-
den primären Amins Ic, bei dem R_3 , R_4 , R_5 und R_6 Wasser-
stoffatome bedeuten. Bei der bevorzugten Arbeitsweise
wird das Azid in Essigsäure gelöst und bei Atmosphären-
druck unter Verwendung von 10 % Palladium auf Kohle als
15 Katalysator mit Wasserstoff behandelt. Die entsprechen-
den sekundären und tertiären Amine können erhalten wer-
den durch Umsetzung von XIX mit dem entsprechenden Amin.
Wenn Z VIa, VIb oder VIc in Formel I ist, können Ver-
bindungen, bei denen R_2 eine Cycloalkylgruppe ist, her-
20 gestellt werden nach Verfahren wie sie in der
US-PS 4 359 578 angegeben sind oder nach dem Verfahren
wie es beschrieben ist in der EP-PS 00078362.

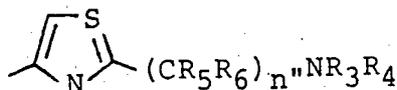
Verbindungen der Formel Ia, bei denen Z

25

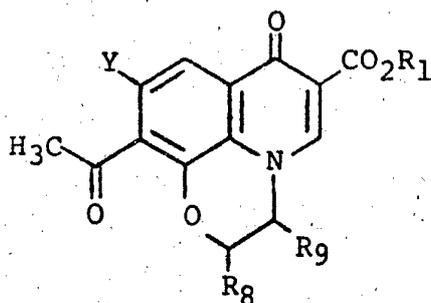


30

oder



ist, können hergestellt werden nach Verfahren wie sie oben für Verbindungen der Formel Ib und Id beschrieben worden sind, ausgehend von einem Methylketon der Formel



wobei R_1 , R_8 , R_9 und Y die oben angegebene Bedeutung haben.

15 Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen besitzen antibakterielle Aktivität, wenn sie nach dem Mikro-titrations-Verdünnungs-Verfahren untersucht werden s. Heifetz, et al in Antimicrob. Agents & Chemoth., 6, 124 (1974), worauf ausdrücklich verwiesen wird.

20 Bei Anwendung dieses Verfahrens wurden die folgenden Werte für die minimale Hemmkonzentration (MIC-Werte in $\mu\text{g/ml}$) für representative Verbindungen nach der Erfindung und die bekannte Verbindung 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-
25 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (in der Tabelle als ** bezeichnet) erhalten.

Die Verbindungsnummern entsprechen den später angegebenen Beispielen.

ANTIBAKTERIELLE AKTIVITÄT IN VITRO

Minimale Hemmkonzentration

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Organismus	**	1	2	3	4	5
5						
Enterobacter cloacae MA 2646	0,05	0,05	0,2	0,2	0,4	0,8
Escherichia coli Vogel	0,013	0,05	0,025	0,025	< 0,1	0,2
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,05	0,1	0,2	0,2	0,8	0,8
Proteus rettgeri M 1771	0,05	0,2	1,6	1,6	3,1	3,1
10 Pseudomonas aeruginosa UI-18	0,05	0,1	0,4	1,6	6,3	6,3
Staphylococcus aureus H 228	0,8	0,1	0,2	0,2	1,6	0,4
Staphylococcus aureus UC-76	0,025	0,003	0,025	0,003	0,1	< 0,1
Streptococcus faecalis MGH-2	1,6	0,025	0,4	0,2	1,6	0,8
Streptococcus pneumoniae SV-1	0,4	0,013	0,2	0,1	0,4	0,2
15 Streptococcus pyogenes C-203	0,4	0,013	0,2	0,05	1,6	0,4

ANTIBAKTERIELLE AKTIVITÄT IN VITRO

Minimale Hemmkonzentration

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

5	6	7	8	9	10	10a
Enterobacter cloacae MA 2646	0,2	1,6	1,6	0,4	< 0,1	0,2
Escherichia coli Vogel	0,2	0,4	0,2	0,1	< 0,1	0,2
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,8	1,6	1,6	0,8	0,4	0,8
Proteus rettgeri M 1771	3,1	3,1	6,3	1,6	0,4	0,8
10 Pseudomonas aeruginosa UI-18	6,3	0,8	1,6	3,1	0,2	0,8
Staphylococcus aureus H 228	1,6	0,8	0,8	0,4	< 0,1	0,4
Staphylococcus aureus UC-76	0,8	0,05	0,013	0,05	< 0,1	< 0,1
Streptococcus faecalis MGH-2	3,1	0,4	1,6	0,2	< 0,1	< 0,1
Streptococcus pneumoniae SV-1	0,4	0,2	0,4	0,2	< 0,1	0,4
15 Streptococcus pyogenes C-203	1,6	0,05	0,1	0,1	< 0,1	< 0,1

ANTIBAKTERIELLE AKTIVITÄT IN VITRO

Minimale Hemmkonzentration

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

5	Organismus	11	11a	12	12a	12b	13
	Enterobacter cloacae MA 2646	0,1	0,2	0,4	3,1	0,8	3,1
	Escherichia coli Vogel	0,05	< 0,1	0,2	1,6	0,2	0,8
	Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,1	0,4	0,4	6,3	0,4	3,1
	Proteus rettgeri M 1771	0,2	0,8	0,8	6,3	0,8	12,5
10	Pseudomonas aeruginosa UI-18	0,8	1,6	1,6	12,5	1,6	3,1
	Staphylococcus aureus H 228	0,013	0,4	0,4	< 0,1	< 0,1	3,1
	Staphylococcus aureus UC-76	0,003	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,8
	Streptococcus faecalis MGH-2	0,013	0,2	< 0,1	0,8	< 0,1	1,6
	Streptococcus pneumoniae SV-1	0,013	< 0,1	< 0,1	1,6	< 0,1	3,1
15	Streptococcus pyogenes C-203	0,013	< 0,1	< 0,1	0,8	< 0,1	0,4

ANTIBAKTERIELLE AKTIVITÄT IN VITRO

Minimale Hemmkonzentration

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Organismus	14	16	17	17a	17b	18
Enterobacter cloacae MA 2646	3,1	< 0,1	1,6	0,4	1,6	0,1
Escherichia coli Vogel	0,8	< 0,1	0,8	0,8	0,4	0,2
Klebsiella pneumoniae MGH-2	3,1	0,4	1,6	1,6	3,1	0,4
Proteus rettgeri M 1771	6,3	1,6	6,3	6,3	3,1	0,8
10 Pseudomonas aeruginosa UI-18	6,3	0,4	1,6	3,1	6,3	0,8
Staphylococcus aureus H 228	1,6	0,4	0,2	1,6	1,6	0,2
Staphylococcus aureus UC-76	0,05	0,2	< 0,1	0,2	0,2	0,006
Streptococcus faecalis MGH-2	0,8	1,6	0,2	3,1	3,1	0,1
Streptococcus pneumoniae SV-1	0,4	3,1	1,6	3,1	6,3	0,025
15 Streptococcus pyogenes C-203	0,4	3,1	0,8	1,6	3,1	0,006

ANTIBAKTERIELLE AKTIVITÄT IN VITRO

Minimale Hemmkonzentration

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Organismus	19	20	22	23	24	24a
Enterobacter cloacae MA 2646	0,2	0,2	0,8	0,2	0,4	25
Escherichia coli Vogel	0,1	0,1	0,8	< 0,1	0,1	12,5
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,4	0,4	3,1	0,2	0,4	25
Proteus rettgeri M 1771	3,1	0,4	12,5	1,6	1,6	100
10 Pseudomonas aeruginosa UI-18	0,8	0,8	0,8	0,8	1,6	50
Staphylococcus aureus H 228	0,4	0,2	3,1	< 0,1	0,1	6,3
Staphylococcus aureus UC-76	0,006	0,006	0,4	< 0,1	0,025	3,1
Streptococcus faecalis MGH-2	0,1	0,05	1,6	0,2	0,2	12,5
Streptococcus pneumoniae SV-1	0,1	0,025	0,8	0,2	0,8	12,5
15 Streptococcus pyogenes C-203	0,05	0,006	0,2	< 0,1	0,4	50

ANTIBAKTERIELLE AKTIVITÄT IN VITRO

Minimale Hemmkonzentration

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Organismus	25	26	26a	27	28	29
5 Enterobacter cloacae MA 2646	0,2	0,1	6,3	0,2	1,6	0,4
Escherichia coli Vogel	0,2	0,006	3,1	0,025	0,4	0,2
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,8	0,1	6,3	0,1	0,4	0,2
Proteus rettgeri M 1771	3,1	0,8	25	0,4	6,3	1,6
10 Pseudomonas aeruginosa UI-18	3,1	0,8	12,5	0,8	3,1	3,1
Staphylococcus aureus H 228	0,8	0,1	3,1	0,1	0,4	0,2
Staphylococcus aureus UC-76	< 0,1	0,006	0,4	0,006	0,2	0,1
Streptococcus faecalis MGH-2	0,4	0,1	3,1	0,1	0,8	0,2
Streptococcus pneumoniae SV-1	0,4	0,4	6,3	0,2	1,6	0,8
15 Streptococcus pyogenes C-203	0,4	0,2	3,1	0,1	1,6	0,4

ANTIBAKTERIELLE AKTIVITÄT IN VITRO

Minimale Hemmkonzentration

MIC (ug/ml)

Organismus	30	31	32	33	34	35
5 Enterobacter cloacae MA 2646	0,1	0,4	1,6	6,3	1,6	0,1
Escherichia coli Vogel	0,05	0,2	0,2	1,6	0,8	0,013
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,05	0,4	0,4	3,1	0,8	0,1
Proteus rettgeri M 1771	0,2	0,4	1,6	12,5	3,1	0,2
10 Pseudomonas aeruginosa UI-18	1,6	6,3	12,5	100	25	0,8
Staphylococcus aureus H 228	0,1	0,4	0,05	0,8	1,6	0,1
Staphylococcus aureus UC-76	0,013	0,1	0,025	0,2	0,2	0,025
Streptococcus faecalis MGH-2	0,2	0,8	0,4	0,8	1,6	0,2
Streptococcus pneumoniae SV-1	0,4	0,8	0,4	0,4	3,1	1,6
15 Streptococcus pyogenes C-203	3,1	1,6	0,8	0,4	6,3	3,1

ANTIBAKTERIELLE AKTIVITÄT IN VITRO

Minimale Hemmkonzentration

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Organismus	35a	35b	35c	35d	35e	35f
Enterobacter cloacae MA 2646	0,2	0,1	0,8	0,2	0,2	0,8
Escherichia coli Vogel	0,013	0,05	0,4	0,05	0,2	0,4
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,1	0,1	0,4	0,1	0,8	0,8
Proteus rettgeri M 1771	0,8	0,4	0,4	0,2	0,8	1,6
10 Pseudomonas aeruginosa UI-18	3,1	6,3	6,3	3,1	6,3	6,3
Staphylococcus aureus H 228	0,2	0,1	0,8	0,2	0,4	0,4
Staphylococcus aureus UC-76	0,05	0,05	< 0,1	0,025	< 0,05	< 0,1
Streptococcus faecalis MGH-2	0,8	0,4	0,4	0,2	0,4	1,6
Streptococcus pneumoniae SV-1	3,1	1,6	6,3	3,1	1,6	6,3
15 Streptococcus pyogenes C-203	3,1	1,6	3,1	1,6	3,1	1,6

ANTIBAKTERIELLE AKTIVITÄT IN VITRO

Minimale Hemmkonzentration

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Organismus	36	37	37a	38	38a	39
Enterobacter cloacae MA 2646	0,1	0,8	0,8	3,1	3,1	0,8
Escherichia coli Vogel	0,025	0,2	< 0,1	0,8	< 0,1	0,2
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,2	0,8	0,4	3,1	0,4	0,8
Proteus rettgeri M 1771	0,2	6,3	1,6	3,1	6,3	1,6
Pseudomonas aeruginosa UI-18	3,1	50	6,3	12,5	25	1,6
Staphylococcus aureus H 228	0,4	0,4	0,8	< 0,05	< 0,1	1,6
Staphylococcus aureus UC-76	0,1	0,2	< 0,1	< 0,05	< 0,1	0,05
Streptococcus faecalis MGH-2	0,4	3,1	1,6	0,2	< 0,1	0,8
Streptococcus pneumoniae SV-1	3,1	6,3	6,3	0,8	0,8	0,2
Streptococcus pyogenes C-203	3,1	6,3	6,3	1,6	1,6	0,2

ANTIBAKTERIELLE AKTIVITÄT IN VITRO
Minimale Hemmkonzentration

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Organismus	40	41	42	42a	42b	42c
5 Enterobacter cloacae MA 2646	0,8	0,8	0,2	0,4	0,4	0,8
Escherichia coli Vogel	0,2	0,4	0,2	< 0,1	0,05	0,2
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,8	1,6	0,4	0,2	0,2	0,4
Proteus rettgeri M 1771	0,8	1,6	0,4	0,2	0,1	0,8
10 Pseudomonas aeruginosa UI-18	6,3	12,5	1,6	3,1	0,8	1,6
Staphylococcus aureus H 228	0,8	0,8	0,4	0,8	6,3	50
Staphylococcus aureus UC-76	0,025	0,2	0,025	< 0,1	0,4	1,6
Streptococcus faecalis MGH-2	0,8	1,6	0,2	0,8	1,6	12,5
Streptococcus pneumoniae SV-1	0,8	0,8	3,1	12,5	1,6	25
15 Streptococcus pyogenes C-203	0,4	1,6	0,2	12,5	0,8	25

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen können pharmakologisch annehmbare Säureadditionssalze und/oder Basensalze bilden. Basensalze werden gebildet mit Metallionen oder Aminen wie Alkali- oder Erdalkalimetallen oder organischen Aminen. Beispiele für als Kationen geeignete Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium und ähnliches. Beispiele für geeignete Amine sind N,N'-Dibenzylethyldiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methylglucamin und Procain.

10

Pharmakologisch annehmbare Säureadditionssalze werden gebildet mit organischen und anorganischen Säuren.

Beispiele für geeignete Säuren zur Salzbildung sind Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Salicylsäure*) Ascorbinsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure und ähnliches.

Die Salze werden hergestellt durch Zusammenbringen der freien Base mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure unter Bildung entweder eines Mono- oder Di- usw. Salzes auf übliche Weise. Die freien Basen können wieder erhalten werden durch Behandlung des Salzes mit einer Base. Zum Beispiel können verdünnte Lösungen einer wässrigen Base angewandt werden. Verdünnte wässrige Lösungen von Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Ammoniak und Natriumbicarbonat sind für diesen Zweck geeignet. Die freien Basen unterscheiden sich von den jeweiligen Salzen etwas in bestimmten physikalischen Eigenschaften wie der Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, aber die Salze sind sonst den entsprechenden freien Basen für die erfindungsgemäß vorgesehenen Zwecke äquivalent. Die Anwendung eines Überschusses an einer Base, wenn R' ein Wasserstoffatom ist, führt zu dem entsprechenden Basensalz.

25

30

*) Apfelsäure, Gluconsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen können in nichtsolvatisierter sowie in solvatisierter einschließlich hydratisierter Form vorliegen. Im allgemeinen sind die solvatisierten Formen einschließlich den hydratisierten Formen den nichtsolvatisierten Formen äquivalent.

Die in Frage kommenden Alkylgruppen umfassen sowohl geradkettige als auch verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1 bis etwa 3 Kohlenstoffatomen, wenn nicht speziell längere Ketten angegeben sind. Beispiele für derartige Gruppen sind die Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl und ähnliche Gruppen.

Die Cycloalkylgruppen umfassen solche mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen wie die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppe.

Die Alkoxygruppen umfassen sowohl gerad- als auch verzweigt-kettige Gruppen mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders angegeben. Beispiele für solche Gruppen sind die Methoxy, Ethoxy, Propoxy, i-Propoxy, tert.-Butoxy, Hexoxy und ähnliche Gruppen.

Der Ausdruck Halogenalkyl umfaßt Halogen substituierte gerad- und verzweigt-kettige Kohlenstoffketten von 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Der Fachmann erkennt, daß der Halogensubstituent nicht an dem α -Kohlenstoffatom der Kette vorhanden sein muß. Beispiele für solche Gruppen sind die β -Fluorethyl, β -Chlorethyl, β,β -Dichlorethyl, β -Chlorpropyl, β -Chlor-2-propyl, γ -Iodbutyl-Gruppe und ähnliche.

Der Ausdruck Halogen ist so zu verstehen, daß er Fluor, Chlor, Brom und Iod umfaßt, soweit nicht anders angegeben.

Bestimmte erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen können in optisch aktiven Formen vorliegen. Das reine D-Isomer, das reine L-Isomer sowie deren Gemische einschließlich der racemischen Gemische fallen ebenfalls unter die Erfindung. Weitere asymmetrische Kohlenstoffatome können in einem Substituenten wie einer Alkylgruppe vorhanden sein. All diese Isomeren sowie deren Gemische fallen unter die Erfindung.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen können zu einer Vielzahl von oral oder parenteral verabreichbaren Dosierungsformen verarbeitet werden. Es ist für den Fachmann offensichtlich, daß die folgenden Dosierungsformen als Wirkstoff entweder eine Verbindung der Formel I oder ein entsprechendes pharmakologisch annehmbares Salz einer Verbindung der Formel I enthalten können.

Zur Herstellung von pharmazeutischen Mitteln aus den erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen können flüssige oder feste inerte pharmazeutisch geeignete Träger verwendet werden. Derartige Mittel umfassen Pulver, Tabletten, dispergierbare Granulate, Kapseln, Dragees und Suppositorien. Ein fester Träger kann aus einer oder mehreren Substanzen bestehen, die auch als Verdünnungsmittel, Geschmacksstoffe, Löslichmacher, Gleitmittel, Suspendiermittel, Bindemittel oder Zerfallsmittel für Tabletten dienen können, er kann auch ein Verkapselungsmaterial sein.

Bei Pulvern ist der Träger ein feinteiliger Feststoff, der im Gemisch mit dem feinteiligen Wirkstoff vorliegt. Bei Tabletten ist der Wirkstoff in den entsprechenden Mengenverhältnissen mit dem Träger, der die notwendigen Bindungseigenschaften besitzt, vermischt und zu der gewünschten Form und Größe komprimiert. Die Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise 5 oder 10 bis etwa 70 % Wirkstoff. Geeignete feste Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Lactose, Pectin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein niedrig schmelzendes Wachs, Kakaobutter und ähnliches. Der Ausdruck "Mittel" ist so zu verstehen, daß er auch eine Zubereitung des Wirkstoffs mit einem Verkapselungsmaterial als Träger unter Bildung einer Kapsel umfaßt, in der der Wirkstoff (mit oder ohne weitere Träger) von einer Hülle umgeben ist. Ähnlich können auch Kachets hergestellt werden. Tabletten, Pulver, Kachets und Kapseln können als feste Dosierungsformen zur oralen Verabreichung verwendet werden.

Flüssige Zubereitungen umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Als Beispiel können Wasser oder Wasser-Propylenglykol-Lösungen zur parenteralen Injektion erwähnt werden. Solche Lösungen werden so hergestellt, daß sie für biologische Systeme verträglich sind (Isotonizität, pH-Wert usw.). Flüssige Zubereitungen können auch in Lösung in einer wäßrigen Polyethylenglykollösung hergestellt werden. Wäßrige Lösungen, die zur oralen Anwendung geeignet sind, können hergestellt werden durch Lösen des Wirkstoffs in Wasser und Zusatz geeigneter Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Stabilisatoren und Verdickungsmittel je nach Wunsch. Wäßrige Suspensionen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, können hergestellt werden

durch Dispergieren des feinteiligen Wirkstoffs in Wasser mit verschiedenen viskosen Substanzen z.B. natürlichen oder synthetischen Gummen, Harzen, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose oder anderen bekannten Suspensiermitteln.
5

Vorzugsweise liegt das pharmazeutische Mittel in Form einer Einheitsdosis vor. In einer solchen Form ist das Mittel aufgeteilt in einzelne Dosen enthaltend entsprechende Mengen an Wirkstoff. Die Einheitsdosis kann ein abgepacktes Mittel sein, wobei die Packung diskrete Mengen des Mittels enthält, z. B. abgepackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Fläschchen oder Ampullen. Die Einheitsdosis kann auch eine Kapsel, ein Kachet oder eine
10
15
Tablette selbst sein oder sie kann aus einer entsprechenden Anzahl einer dieser Packungsformen bestehen.

Die Menge an Wirkstoff in einer Einheitsdosis eines Mittels kann variieren und 1 mg bis 100 mg betragen, je nach der speziellen Anwendung und der Stärke des Wirkstoffs.
20

Bei der therapeutischen Anwendung als Mittel zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen werden die Arzneimittel in einer Anfangsdosis von etwa 3 bis etwa 40 mg pro kg täglich verabreicht. Eine Dosis im Bereich von etwa 6 mg bis etwa 14 mg pro kg ist bevorzugt. Die Dosen können jedoch variiert werden in Abhängigkeit von den Erfordernissen des Patienten, der Schwere der zu behandelnden Erkrankung und der angewandten Verbindung.
25
30

Die Bestimmung der entsprechenden Dosis für eine spezielle Situation liegt innerhalb des fachmännischen Könnens. Allgemein wird die Behandlung mit kleineren Dosen begonnen, die weniger als die optimale Dosis der Verbindung betragen. Anschließend wird die Dosis durch kleine
35

zusätzliche Mengen erhöht, bis die optimale Wirkung unter den gegebenen Umständen erreicht ist. Aus Gründen der Bequemlichkeit kann die tägliche Dosis aufgeteilt und in einzelnen Teilen während des Tages verabreicht werden, wenn dies erwünscht ist.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

10 Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

15 7-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

Ein Gemisch aus 2,00 g (7,39 mmol) 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, 250 ml Acetonitril und 2,22 g (22,17 mmol) 3-Pyrrolidinmethanamin [J. Org. Chem., 26, 4955 (1961)] wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 filtriert und der Niederschlag in 500 ml Ammoniumhydroxid bei pH 10,5 gelöst. Diese Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde 2 mal mit 10 ml Wasser gewaschen und anschließend mit einem Ethanol/Ethergemisch (1 : 1) bis zur 25 Trockne. Man erhielt 1,65 g 7-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure, Fp 217-218,5°C.

Analyse:

30 ber. für $C_{16}H_{19}FN_4O_3 \cdot 1/2H_2O$
C, 55,97; H, 5,87; N, 16,32
gef.: C, 55,89; H, 5,66; N, 16,33

Beispiel 2

35 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[3-[(methylamino)-methyl]-1-pyrrolidinyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure
1,00 g (3,69 mmol) 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-

4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, 40 ml Acetonitril und 1,27 g (11,08 mmol) N-Methyl-3-pyrrolidinmethanamin wurden 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und der Niederschlag in wäßrigem Ammoniumhydroxid, pH 11, gelöst. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde mit 5 ml Wasser und 10 ml Ethanol/Ether (1 : 1) gewaschen und schließlich mit Ether bis zur Trockne. Man erhielt 0,571 g 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[3-[(methylamino)-methyl]-1-pyrrolidinyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, Fp 251-253°C.

Analyse:

ber. für $C_{17}H_{21}FN_4O_3 \cdot 1/2H_2O$

C, 57,13; H, 6,20; N, 15,68

gef.: C, 57,19; H, 6,03; N, 15,85

Beispiel 3

1-Ethyl-7-[3-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

1,00 g (3,69 mmol) 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, 100 ml Acetonitril und 1,42 g (11,08 mmol) N-Ethyl-3-pyrrolidinmethanamin wurden 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann filtriert und der Niederschlag mit Wasser und Ethanol/Ether (1 : 3) und schließlich mit Ether bis zur Trockne gewaschen. Man erhielt 0,715 g 1-Ethyl-7-[3-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, Fp 229,5-231,5°C.

Analyse:

ber. für $C_{18}H_{23}FN_4O_3 \cdot 0,24H_2O$

C, 58,94; H, 6,45; N, 15,27; H₂O, 1,20

gef.: C, 58,28; H, 6,85; N, 14,90; H₂O, 0,80

Beispiel 4

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[3-[(propylamino)-methyl]-1-pyrrolidinyl]-1,8-propyl-naphthyridin-3-carbonsäure

- 5 Eine (fast) klare Lösung von 0,82 g (3,0 mmol) 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure und 1,4 g (10 mmol) N-Propyl-3-pyrrolidinmethanamin in 50 ml Acetonitril wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand
- 10 in Wasser gelöst, durch ein Glasfaserkissen filtriert, um die Lösung zu klären und das Filtrat mit 6n Salzsäure auf einen pH-Wert von 1,8 eingestellt. Die erhaltene klare Lösung wurde lyophilisiert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 400 mg 1-Ethyl-6-fluor-
- 15 1,4-dihydro-4-oxo-7-[3-[(propylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-1,8-propylnaphthyridin-3-carbonsäure, Fp 281-283°C als Hydrochlorid.

Beispiel 5

20 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[3-[[1-methylethyl)amino]methyl]-1-pyrrolidinyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

- Eine (fast) Lösung von 0,82 g (3,0 mmol) 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure
- 25 und 1,4 g (10 mmol) N-(2-Propyl)-3-pyrrolidinmethanamin in 50 ml Acetonitril wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst, durch ein Glasfaserkissen filtriert, um die Lösung zu klären, und das Filtrat mit
- 30 6n Salzsäure auf einen pH-Wert von 2,0 eingestellt. Die erhaltene klare Lösung wurde lyophilisiert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 200 mg 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[3-[[1-methylethyl)amino]methyl]-1-pyrrolidinyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbon-

säure, Fp 302-304°C als Hydrochlorid.

Beispiel 6

7-[3-[(Cyclopropylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

5 Eine (fast) Lösung von 0,82 g (3,0 mmol) 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure und 1,4 g (10 mmol) Cyclopropyl-3-pyrrolidinmethanamin in 50 ml Acetonitril wurde 2 Stunden unter Rückfluß er-
10 hitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst, durch ein Glasfaserkissen filtriert, um die Lösung zu klären, und das Filtrat mit 6n Salzsäure auf pH 2,0 eingestellt. Die erhaltene klare Lösung wurde lyophilisiert und der Rückstand aus Ethanol
15 umkristallisiert. Man erhielt 600 mg 7-[3-[(Cyclopropylamino)-methyl]-1-pyrrolidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, Fp 271-274°C als Hydrochlorid.

20 Beispiel 7

7-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Eine Mischung aus 1,00 g (3,95 mmol) 6,7-Difluor-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 40 ml Acetonitril und 1,28 g (12,75 mmol) 3-Pyrrolidinmethanamin wurde
25 über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, der Niederschlag mit 10 ml Wasser, Ethanol/Ether (1 : 1) und schließlich mit Ether bis zur Trockne gewaschen. Man erhielt 1,13 g 7-[3-(Aminomethyl)-
30 1-pyrrolidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 234-236°C.

Analyse:

ber. für $C_{17}H_{20}FN_3O_3 \cdot 3H_2O$

C, 60,27; H, 6,13; N, 12,40

35 gef.: C, 60,63; H, 5,85; N, 12,01

Beispiel 8

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[3-[(methylamino)-methyl]-1-pyrrolidinyl]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Eine Mischung aus 1,00 g (3,95 mmol) 1-Ethyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 10 ml N,N-Dimethylformamid, 75 ml Acetonitril und 1,35 g (11,85 mmol) N-Methyl-3-pyrrolidinmethanamin wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und filtriert. Der Niederschlag wurde mit Wasser, Ethanol/Ether (1 : 3) und schließlich mit Ether zur Trockne gewaschen. Man erhielt 1,17 g 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[3-[(methylamino)-methyl]-1-pyrrolidinyl]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 247-250°C.

Analyse:

ber. für $C_{18}H_{22}FN_3O_3 \cdot 1/2H_2O$
C, 60,66; H, 6,50; N 11,79
gef.: C, 60,69; H, 6,30; N, 11,82

Beispiel 9

1-Ethyl-7-[3-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Eine Mischung aus 2,70 g (10,0 mmol) 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 60 ml β -Picolin und 3,85 g (30,0 mmol) N-Ethyl-3-pyrrolidinmethanamin wurde über Nacht am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, 100 ml konz. Ammoniumhydroxid zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine Lösung von 200 ml Dichlormethan/Ether (1 : 3) wurde zugegeben. Der erhaltene Niederschlag wurde filtriert, mit Ethanol/Ether (1 : 3) und schließlich mit Ether bis zur Trockne gewaschen. Man erhielt 1,87 g 1-Ethyl-7-[3-[(ethylamino)-methyl]-1-pyrrolidinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 248-252°C.

Analyse:

ber. für $C_{19}H_{24}FN_3O_3 \cdot 1,48H_2O$

C, 58,81; H, 7,00; N, 10,83

gef.: C, 58,70; H, 6,53; N, 10,85

5

Beispiel 10

7-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

10 Eine Mischung aus 0,50 g (1,84 mmol) 1-Ethyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 5 ml Acetonitril, 0,28 g (1,84 mmol) 1,8-Diazobicyclo-[5,4,0]-undec-7-en und 0,19 g (1,94 mmol) 3-Pyrrolidinmethanamin wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde
15 filtriert und der Niederschlag mit Ethylether gewaschen. Man erhielt 0,56 g 7-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 219-221°C.

20 Die folgenden Verbindungen wurden nach dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt:

7-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 224-226°C (10a) und 7-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-
25 6,8-difluor-1-ethenyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 204-208°C (10b).

Beispiel 11

1-Ethyl-7-[3-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

30 Eine Mischung aus 22,50 g (83,03 mmol) 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-6,7,8-trifluor-3-chinolincarbonsäure, 225 ml Acetonitril, 11,25 g (87,08 mmol) N-Ethyl-3-pyrrolidinmethanamin und 12,6 g (83,03 mmol) 1,8-Diazabicyclo-
35 [5,4,0]undec-7-en wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt

und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Ether gewaschen. Man erhielt 26,33 g 1-Ethyl-7-[3-[(ethylamino)-methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbon-

5 säure, Fp 208-210°C.

Analyse:

ber. für $C_{19}H_{23}F_2N_3O_3$

C, 60,15; H, 6,11; N, 11,08

gef.: C, 59,85; H, 6,17; N, 11,08

10

Die folgenden Verbindungen wurden nach dem oben angegebenen Verfahren hergestellt:

7-[3-[(Ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,

15 Fp 221-223°C (11a),

7-[3-[(Ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl-6,8-difluor-1-ethenyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,

Fp 217-220°C (11b) und

1-Methyl-7-[3-[(ethylamino)methyl]-pyrrolidinyl]-6,8-

20 difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,

Fp 238-240°C, (11c).

Beispiel 12

1-Ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-[3-[[2-hydroxyethyl)-

25 amino]methyl]-1-pyrrolidinyl]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Eine Mischung von 0,50 g (1,84 mmol) 1-Ethyl-6,7,8-trifluor-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure, 5 ml Acetonitril, 0,28 g (1,84 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en und 0,28 g (1,94 mmol) 2-[(3-Pyrrolidinylmethyl)amino]etha-

30 nol wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Niederschlag mit Ether bis zur

Trockne gewaschen. Man erhielt 0,58 g 1-Ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-[3-[[2-hydroxyethyl)amino]methyl]-

35 1-pyrrolidinyl]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 215-216°C.

Unter Verwendung von N(2,2,2-Trifluorethyl)-3-pyrrolidin-

methanamin bei dem obigen Verfahren erhielt man 1-Ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[3-[[2,2,2-trifluor-ethyl)amino]methyl]-1-pyrrolidinyl]-3-chinolincarbonsäure, Fp 182-183°C (12a).

Bei Verwendung von 3 Äquivalenten N-(2-Propyl)-3-pyrrolidinmethanamin und keinem 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en bei dem obigen Verfahren erhielt man 1-Ethyl-7-[3-[[1-methylethyl)amino]methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 198-200°C (12b).

Beispiel 13

7-[4-(Aminomethyl)-1-piperidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

Eine Mischung von 0,52 g (0,19 mmol) 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, 150 ml Acetonitril und 0,66 g (5,76 mmol) 4-Aminomethylpiperidin [J. Med. Chem., 9, 441 (1966)] wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Niederschlag in 500 ml wäßrigem Ammoniumhydroxid bei pH 10,5 gelöst. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Niederschlag wurde mit 5 ml Wasser und dann mit Ether bis zur Trockne gewaschen. Man erhielt 0,42 g 7-[4-(Aminomethyl)-1-piperidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, Fp 203-206°C.

Analyse:

ber. für $C_{17}H_{21}FN_4O_3 \cdot H_2O$

C, 55,73; H, 6,33; N, 15,29

gef.: C, 55,30; H, 6,03; N, 15,30

Beispiel 14

7-[3-(Aminomethyl)-1-piperidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

Eine Mischung von 1,04 g (3,84 mmol) 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, 100 ml Acetonitril und 1,32 g (11,5 mmol) 3-Aminomethylpiperidin [J. Org. Chem., 44, 4536 (1979)] wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 filtriert und der Niederschlag in wäßrigem Ammoniak, pH 10,5, gelöst. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde mit Wasser und dann mit Ether bis zur Trockne 10 gewaschen. Man erhielt 1,23 g 7-[3-(Aminomethyl)-1-piperidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, Fp 120-122°C.

Analyse:

ber. für $C_{17}H_{21}FN_4O_3 \cdot 3H_2O$
15 C, 57,72; H, 6,15; N, 16,08
gef.: C, 57,72; H, 6,00; N, 15,80

Beispiel 15

20 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Eine Suspension von 0,81 g (3,0 mmol) 1-Ethyl-1,4-dihydro-6,7,8-trifluor-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 1,28 g (10 mmol) 3-Acetylammoniumpyrrolidin (US-PS 4 341 784) und 1,5 g (15 mmol) Triethylamin in 50 ml Acetonitril 25 wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 50 ml 6,0n Salzsäure/Ethanol (1 : 1) gelöst. Das Gemisch wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und das Ethanol im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser auf 100 ml 30 verdünnt und mit 1,0n Natriumhydroxidlösung auf pH 7,3 eingestellt. Nach dem Abkühlen auf 5°C wurde der Niederschlag abfiltriert, nacheinander mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 35 0,6 g 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 240-242°C.

Beispiel 16

7-(3-Amino-1-azetidinyl)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

Eine Suspension von 0,81 g (3,0 mmol) 7-Chlor-1-ethyl-
5 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure,
1,0 g (6,0 mmol) 1,1-Dimethylethyl-(3-azetidinyl)carb-
amat, 1,0 g (10 mmol) Triethylamin und 50 ml Acetonitril
wurde 4 Stunden unter Rückfluß (35) erhitzt. Das Lösungs-
mittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 10 ml
10 Trifluoressigsäure gelöst. Die Lösung wurde 1 Stunde bei
Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum ent-
fernt und der Rückstand in Wasser gelöst. Die trübe Lö-
sung wurde durch Filtration geklärt und das Filtrat mit
1,0n Natriumhydroxidlösung auf pH 7,3 eingestellt. Der
15 erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, nacheinander
mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen. Beim Trocknen
im Vakuum erhielt man 0,2 g 7-(3-Amino-1-azetidinyl)-1-
ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbon-
säure, Fp 260-262°C.

20

Bei Verwendung von 1,1-Dimethyl(3-azetidinylmethyl)carb-
amat bei dem obigen Verfahren erhielt man 7-[(3-Aminome-
thyl)-1-azetidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-
1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, Fp 239-240°C (16a).

25

Beispiel 17

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[3-[(methylamino)-methyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

Eine Suspension von 0,81 g (3,0 mmol) 7-Chlor-1-ethyl-
30 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure,
0,9 g (9,0 mmol) N-Methyl-3-azetidinmethanamin und 30 ml
Acetonitril wurde 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das
Reaktionsgemisch wurde auf 5°C gekühlt. Die abfiltrierten
Feststoffe wurden mit Acetonitril und Ether gewaschen
35 und im Vakuum getrocknet. Der trockne Feststoff wurde in
70 ml Wasser suspendiert, auf pH 11,7 gebracht und nach

dem Filtrieren durch ein Glasfaserkissen zum Klären der Lösung wurde das Filtrat mit 1,0n Salzsäure auf pH 7,4 gebracht. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, nacheinander mit Wasser, 2-Propanol und Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 270 g 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[3-[(methylamino)-methyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, Fp 180-182°C.

Bei Verwendung von N-Ethyl-3-azetidinmethanamin bei dem obigen Verfahren erhielt man 1-Ethyl-7-[(3-ethylaminoethyl)-1-azetidyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, Fp 208-210°C (17a).

Auf ähnliche Weise erhielt man durch Umsetzung von N-Ethyl-3-azetidinmethanamin mit 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-6,7,8-trifluor-3-chinolincarbonsäure nach dem obigen Verfahren 1-Ethyl-7[(3-ethylaminomethyl)-1-azetidyl]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 208-210°C (17b).

20 Beispiel 18

10-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carbonsäure

0,75 g (0,27 mmol) 9,10-Difluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carbonsäure, 40 ml Acetonitril und 0,80 g (8,0 mmol) 3-Pyrrolidinmethanamin wurden über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 40 ml Ethanol/Ether (1 : 1) verrieben. Man erhielt 0,90 g 10-[3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carbonsäure, Fp 213-216°C.

Beispiel 19

9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-[3-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carbonsäure

5 0,75 g (2,7 mmol) 9,10-Difluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carbonsäure, 40 ml Acetonitril und 0,91 g (0,80 mmol) N-Methyl-3-pyrrolidinmethanamin wurden über Nacht unter Rückfluß er-
10 hitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 40 ml Methanol verrieben. Der Niederschlag wurde abfiltriert, wiederholt mit 95 %-igem Ethanol und schließlich mit Ether bis zur Trockne
15 gewaschen. Man erhielt 0,68 g 9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-[3-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carbonsäure, Fp 235-237,5°C.

Analyse:

ber. für $C_{19}H_{22}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$

C, 59,37; H, 6,03; N, 10,93

20 gef.: C, 59,34; H, 5,78; N 10,95

Beispiel 20

10-[2-[(Ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carbonsäure

25 0,75 g (2,7 mmol) 9,10-Difluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carbonsäure, 40 ml Acetonitril und 1,03 g (8,00 mmol) N-Ethyl-3-pyrrolidinmethanamin wurden über Nacht unter Rückfluß erhitzt.
30 Das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad gekühlt und dann filtriert. Der Niederschlag wurde mit Ethanol/Ether (4 : 1) und dann mit Ether bis zur Trockne gewaschen. Man erhielt 0,86 g 10-[3-[(Ethylamino)-methyl]-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-2,3-dihydro-3-ethyl-7-oxo-7H-pyrido-
35 [1,2,3-de]-1,4,-benzoxazin-6-carbonsäure, Fp 221-224°C.

Analyse:

ber. für $C_{20}H_{21}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$

C, 60,29; H, 6,33; N, 10,55

gef.: C, 60,45; H, 6,21; N, 10,80

5

Beispiel 21

Das allgemeine Verfahren für die im folgenden aufgeführten Verbindungen bestand darin: Ein Gemisch von 1 g der entsprechenden halogenierten Chinolin- oder Naphthyridin-carbonsäure, 10 ml eines entsprechenden Lösungsmittels (Acetonitril oder β -Picolin), 1 Äquivalent 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en und 1,05 Äquivalent des Amins wurden die angegebene Zeit unter Rückfluß erhitzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wurde abfiltriert und mit Ethylether bis zur Trockne gewaschen.

Die erforderlichen Amine können auch hergestellt werden nach dem Verfahren, das beschrieben ist in J. Heterocyclic Chem., 20, 321, 439 (1983).

20

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(5-methyloctahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl)-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, (21).

25

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl)-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, (21a).

30

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(octahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, (21b).

35

1-Ethyl-6-fluor -1,4-dihydro-7-(5-methyloctahydro-
pyrrolo-[3,4-c]pyrrol-2-yl)-4-oxo-3-chinolin-
carbonsäure, (21c).

5 1-Ethyl-6-fluor -1,4-dihydro-7-(octahydropyrrolo[3,4-
c]-pyrrol-2-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
(21d).

1-Ethyl-6-fluor -1,4-dihydro-7-(octahydro-1H-pyrrolo-
10 [3,4-c]pyridin-2-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
(21e).

1-Ethyl-6,8-difluor -1,4-dihydro-7-(5-methyloctahydro-
pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl)-4-oxo-3-chinolincarbon-
15 säure, Fp 213-214°C (21f).

1-Ethyl-6,8-difluor -1,4-dihydro-7-(octahydropyrrolo-
[3,4-c]pyrrol-2-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
(21g).

20

1-Ethyl-6,8-difluor -1,4-dihydro-7-(octahydro-1H-
pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-4-oxo-3-chinolincar-
bonsäure, (21h).

25

Beispiel 22

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(2,7-diazaspiro[4,4]-non-
2-yl)-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure als Hydrochlorid

Eine Suspension von 1,10 g (4,00 mmol) 1-Ethyl-6-fluor-
7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure
30 in 40 ml Acetonitril wurde mit 1,10 g (8,7 mmol) 2,7-Di-
azaspiro[4,4]nonan behandelt und das Gemisch 4,5 Stunden
bei Raumtemperatur gerührt. Ein roher Feststoff wurde ab-
35 filtriert und mit 10 ml Wasser gewaschen, filtriert, in
100 ml 6 n Ammoniumhydroxidlösung gelöst und lyophili-
siert, wobei man 0,53 g eines Feststoffes erhielt. Dieser

wurde in verdünnter Salzsäure gelöst, filtriert, lyophilisiert und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert und ergab 0,6 g der Titelverbindung, Fp 300°C.

Analyse:

- 5 ber. für $C_{18}H_{22}N_4ClFO_3$
C, 54,47; H, 5,59; N, 14,12; Cl, 8,94
gef.: C, 54,14; H, 5,60; N, 13,85; Cl, 8,68

Beispiel 23

- 10 1-Ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(2,7-diazaspiro-
[4,4]non-2-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Eine Suspension von 0,81g (3,0 mmol) 1-Ethyl-6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure in 40 ml Acetonitril wurde mit 0,80 g (6,3 mmol) 2,7-Diazaspiro-
15 [4,4]nonan [J. Org. Chem, 46, 2757 (1981)] behandelt und das Gemisch 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und filtriert. Man erhielt 1,17 g der Titelverbindung, Fp 234-240°C (Zers.).

Analyse:

- 20 ber. für $C_{19}H_{21}N_3F_2O_3$
C, 60,47; H, 5,61; N, 11,13
gef.: C, 60,17; H, 5,46; N, 11,11

Beispiel 24

- 25 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(7-methyl-2,7-diazaspiro-
[4,4]non-2-yl)-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

Eine Suspension von 4,40 g (20,7 mmol) 2-Methyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-dihydrochlorid in 200 ml Acetonitril wurde unter Rühren mit 9,42 g (62 mmol) 1,8-Diazabicyclo-
30 [5,4,0]undec-7-en behandelt und 5,42 g (20 mmol) 1-Ethyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure zugegeben. Nach 23 Stunden langem Rühren bei Raumtemperatur wurde das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit Acetonitril und Ether gewaschen und aus Ethanol um-
35 kristallisiert. Man erhielt 3,99 g der Titelverbindung, Fp 252-254°C (Zers.)

Beispiel 25

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(7-methyl-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Eine Suspension von 0,65 g (3,05 mmol) 2-Methyl-2,7-diaspiro[4,4]nonan-dihydrochlorid in 40 ml Acetonitril wurde mit 1,33 g (9,0 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en behandelt und 0,76 g (3,0 mmol) 1-Ethyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht am Rückfluß erhitzt und die heiße Lösung filtriert. Nach dem Auskristallisieren bei Raumtemperatur wurde das Produkt abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen, wobei man 0,72 g der Titelverbindung erhielt, Fp 239-241°C (Zers.).

Analyse:

ber. für $C_{20}H_{24}N_3FO_3$
C, 64,33; H, 6,48; N, 11,25;
gef.: C, 64,25; H, 6,50; N, 11,27

Beispiel 26

1-Ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(7-methyl-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Eine Suspension von 0,64 g (3,0 mmol) 2-Methyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-dihydrochlorid in 40 ml Acetonitril wurde mit 1,33 g (9,0 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5,4]undec-7-en behandelt und 0,81 g (3,0 mmol) 1-Ethyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure zugegeben. Das Gemisch wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Acetonitril und Ether gewaschen. Man erhielt 0,87 g der Titelverbindung, Fp 229-231°C (Zers.).

Analyse:

ber. für $C_{20}H_{23}N_3F_2O_3$
C, 61,37; H, 5,92; N, 10,74;
gef.: C, 61,20; H, 5,88; N, 10,75

Nach dem obigen Verfahren unter Verwendung von 2,8-Diazaspiro-[5,5]undecan-dihydrochlorid erhielt man 1-Ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(2,8-diazaspiro[5,5]undec-2-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 267-268°C (Zers.)
5 (26a).

Beispiel 27

9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(7-methyl-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-yl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]1,4-benzoxazin-6-carbonsäure
10

Eine Suspension von 0,42 g (1,97 mmol) 2-Methyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-dihydrochlorid in 25 ml Acetonitril wurde mit 0,85 g (5,80 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en behandelt und 0,52 g (1,85 mmol) 9,10-Difluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]1,4-benzoxazin-6-carbonsäure zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Man erhielt 0,45 g der Titelverbindung, Fp 227-230°C (Zers.).
15
20

Analyse:

ber. für $C_{21}H_{22}N_3FO_4$
C, 63,15; H, 5,55; N, 10,52

gef.: C, 63,13; H, 5,73; N, 10,51
25

Beispiel 28

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(7-ethyl-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-yl)-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

Die Titelverbindung wurde hergestellt entsprechend Beispiel 24 durch Umsetzung von 1-Ethyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 2-Ethyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-dihydrochlorid, Fp 215 - 217°C (Zers.).
30

Analyse:

35 ber. für $C_{20}H_{25}N_4FO_3$
C, 61,84; H, 6,49; N, 14,42

gef.: C, 61,68; H, 6,17; N, 14,20

Beispiel 29

1-Ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(7-ethyl-2,7diazaspiro-
[4,4]non-2-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Die Titelverbindung wurde hergestellt entsprechend Bei-
5 spiel 26 durch Umsetzung von 1-Ethyl-6,7,8-trifluor-4-
oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure mit 2-Ethyl-2,7-
diazaspiro[4,4]nonan-dihydrochlorid, Fp 199-202°C (Zers.).

Analyse:

ber. für $C_{21}H_{25}N_3F_2O_3$
10 C, 62,21; H, 6,22; N, 10,36
gef.: C, 62,24; H, 6,15; N, 10,36

Beispiel 30

7-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-di-
15 hydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Eine Suspension von 0,59 g (1,54 mmol) Ethyl-7-bromace-
tyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxy-
lat in 4 ml N,N-Dimethylformamid wurde mit 0,22 g (1,67
mmol) Acetamidothioacetamid, hergestellt nach J. Am.
20 Chem. Soc. 51, 1817 (1929), behandelt. Nach 3 Stunden
langem Rühren wurde das Gemisch mit 0,22 ml (1,58 mmol)
Triethylamin behandelt, eine weitere Stunde gerührt und
in 40 ml Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfil-
triert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt
25 0,45 g eines rohen Feststoffs. Die Chromatographie über
eine Säule von 20 g Silicagel mit Chloroform-Methanol
(9 : 1) als Eluens und Umkristallisieren aus Ethanol er-
gab 0,37 g Ethyl-7-[2(acetamidomethyl)-4-thiazolyl]-1-
ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat,
30 Fp 230-233°C (Zers.).

Eine Lösung von 0,32 g (0,76 mmol) Ethyl-7-[2-(acetamido-
methyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-
3-chinolincarboxylat in 3 ml 6n Salzsäure wurde 3 Stunden
35 unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde zur Trockne
eingedampft und der feste Rückstand in 5 ml Wasser sus-

pendiert und durch Zugabe von 1 n Natriumhydroxidlösung bis pH 11 gelöst. Nach dem Filtrieren wurde das Produkt durch Zugabe von 1 n Salzsäure bis pH 6,2 ausgefällt, 5
filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0,22 g 7-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 249 - 254°C (Zers.).

Beispiel 31

10 7-[2-(Methylaminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Entsprechend Beispiel 30 erhielt man durch Umsetzung von 7-Bromacetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ethylester mit 2-(N-Acetyl-N-methylamino)-thioacetamid in Ethanol den 1-Ethyl-6-fluor-7-[2-(N-acetyl-N-methylaminomethyl)-4-thiazolyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ethylester, Fp 173-175°C, der dann in unter Rückfluß siedender 6 n Salzsäure zu der Titelverbindung hydrolysiert wurde, Fp 230-234°C (Zers.).

20 Analyse:

ber. für $C_{17}H_{16}N_3FO_3S$

C, 56,50; H, 4,46; N, 11,63

gef.: C, 56,26; H, 4,56; N, 11,40

25 Beispiel 32

7-[2-(Ethylaminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-hydrochlorid

Entsprechend Beispiel 30 erhielt man durch Umsetzung von 7-Bromacetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ethylester mit 2-(N-Acetyl-N-ethylamino)-thioacetamid in Ethanol den 1-Ethyl-7-[2-(N-acetyl-N-ethylamino)methyl]-4-thiazolyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ethylester, Fp 160-161°C, der dann in unter Rückfluß siedender 6 n Salzsäure hydrolysiert wurde unter Bildung der Titelverbindung, Fp 289 - 300°C (Zers.).

Analyse:

ber. für $C_{18}H_{19}N_3ClFO_3S \cdot 0,3H_2O$

C, 51,81; H, 4,73; N, 10,07; Cl, 8,50

gef.: C, 51,81; H, 4,79; N, 10,09; Cl, 8,49

5 Beispiel 33

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[2-[[2-(2-hydroxyethyl)-amino]methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolincarbon-säurehydrochlorid

Entsprechend Beispiel 30 erhielt man durch Umsetzung von
10 7-Bromacetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbon-säure-ethylester mit 2-[N-(2-Acetoxyethyl)-N-acetyl-amino]thioacetamid in Ethanol den 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[2-[[N-(2-acetoxyethyl)-N-acetyl-amino]methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolincarbon-säure-ethyl-
15 ester, Fp 148-152°C, der sich wieder verfestigte und bei 164-165°C schmolz und in unter Rückfluß siedende 6 n Salzsäure zu der Titelverbindung hydrolysiert wurde, Fp 290°C (Zers.)

Analyse:

20 ber. für $C_{18}H_{17}N_3FClo_4S$

C, 50,76; H, 4,02; N, 9,87

gef.: C, 50,36; H, 4,50; N, 9,66

Beispiel 34

25 7-[2-(1-Aminoethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbon-säure

Entsprechend Beispiel 30 erhielt man durch Umsetzung von
30 7-Bromacetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbon-säure-ethylester mit 2-(Acetyl-amino)thiopropionamid in Ethanol den 7-[2-[1-(N-acetamino)ethyl]-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbon-säure-ethylester, Fp 236-238°C, der in unter Rückfluß siedender 6 n Salzsäure zu der Titelverbindung hydrolysiert wurde, Fp 246-250°C (Zers.).

Analyse:

ber. für $C_{17}H_{16}N_3FO_3S \cdot 0,2H_2O$

C, 55,94; H, 4,53; N, 11,51

gef.: C, 55,92; H, 4,51; N, 11,68

5

Beispiel 35

7-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6,8-difluor-
1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

10 Zu 800 mg (1,99 mmol) 7-Bromacetyl-1-ethyl-6,8-difluor-
1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure in einem Gemisch
aus *N,N*-Dimethylformamid und Ethanol wurden 446 mg
(1,0 Äq.) 2-(*N*-Benzyloxy-carbonyl)-aminothioacetamid gegeben.
Das Gemisch wurde 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und
anschließend in Wasser und Eis gegossen und die Fest-
15 stoffe abfiltriert. Man erhielt 0,92 g 1-Ethyl-6,8-di-
fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[2-[(phenylmethoxy)carbonyl]-
aminomethyl]-4-thiazolyl]-3-chinolincarbonsäure, Fp 185-
190°C. Die Feststoffe wurden ohne weitere Reinigung mit
Bromwasserstoffsäure in Essigsäure über Nacht behandelt
20 und in Ether/ Ethylacetat gegossen. Beim Filtrieren
erhielt man einen Feststoff, der in wäßriger Ammoniak-
lösung, pH 10,8, gelöst wurde. Beim Einengen dieses Ge-
misches auf ein Drittel seines Volumens und Filtrieren
erhielt man 0,46 g 7-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-
25 ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbon-
säure, Fp 199-203°C.

Auf ähnliche Weise erhielt man:

30 1-Ethyl-6,8-difluor -1,4-dihydro-7-[2-[(methylamino)
methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
Fp 172-174°C (35a);

7-[2-[(Ethylamino)methyl]-4-thiazolyl]-1-ethyl-6,8-
difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
Fp 155-157°C (35b);

35 7-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-6,8-difluor -1-(2-

fluoroethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 216-218°C (35c);

6,8-Difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-[2-((methylamino)methyl)-4-thiazolyl]-4-oxo-3-

5 chinolincarbonsäure, Fp 214-215°C (35d);

7-[2-[(ethylamino)methyl]-4-thiazolyl]-6,8-difluor-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 197-201°C (35e) und

10 10-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carbonsäure, Fp 229-231°C (35f).

Beispiel 36

15 7-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methylamino-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Zu 500 mg (1,37 mmol) 7-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure wurden 15 ml 40 %iges wäbriges Methylamin zugegeben. Das Gemisch wurde 72 Stunden auf 50°C erhitzt. Die Lösung wurde auf pH 6,5 gebracht und filtriert. Man erhielt 20 350 mg 7-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methylamino-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 194-195°C.

25 Beispiel 37

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[2-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Zu 500 mg (1,32 mmol) 1-Ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-[2-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure in 30 ml trockenem Methanol wurden 300 mg 30 (2 Äq) Kalium-tert.-butoxid zugegeben. Nach 24 Stunden unter Rückfluß wurde das Gemisch gekühlt, mit Wasser verdünnt, auf pH 6,0 gebracht und filtriert. Man erhielt 35 310 mg 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[2-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 164-166°C.

Auf ähnliche Weise wurde 7-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure, Fp 172-175°C (37a) hergestellt.

5 Beispiel 38

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-hydroxy-7-[2-[(methylami-
no)methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure

Zu 700 mg (1,79 mmol) 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[2-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure wurden 8 ml Bromwasserstoffsäure in
10 Essigsäure zugegeben und das Gemisch auf 70°C erwärmt. Nach 8 Stunden wurde weitere Bromwasserstoffsäure zugegeben und das Gemisch über Nacht gerührt. Die Feststoffe wurden gesammelt, in wäßrigem Ammoniak gelöst und auf ein
15 Viertel des Volumens eingengt. Beim Filtrieren erhielt man 580 mg 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-hydroxy-7-[2-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure, Fp 242-246°C.

20 Auf ähnliche Weise wurde 7-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-hydroxy-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure, Fp 275-277°C, (38a) hergestellt.

Beispiel 39

25 7-[4-(Aminomethyl)-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure

Eine Lösung von 0,16 g (0,5 mmol) Ethyl-1-ethyl-6-fluor-7-thiocarbamoyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylat und 0,32 g (2,5 mmol) 1,3-Dichloraceton in 3 ml N,N-Dimethylformamid wurde 3,5 Stunden auf dem Dampfbad er-
30 hitzt. Beim Verdünnen des kalten Reaktionsgemisches mit Ethylacetat erhielt man 0,12 g des Produktes, das aus Chloroform:Ethylacetat umkristallisiert wurde. Man erhielt 0,08 g Ethyl-7-[4-(chlormethyl)-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylat,
35 Fp 214-215°C (Zers.).

Ein Gemisch von 1,10 g (2,78 mmol) Ethyl-7-[4-(chlor-
thyl)-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-
chinolincarboxylat und 0,50 g (7,6 mmol) Natriumazid in
50 ml N,N-Dimethylformamid wurde 4 Stunden auf dem Dampf-
5 bad erhitzt. Nach Eindampfen bis nahezu zur Trockne
wurden 50 ml Wasser zugegeben, wobei man 1,01 g des
Produktes erhielt, das aus Ethanol umkristallisierte.
Man erhielt 0,91 g Ethyl-7-[4-(azidomethyl)-2-thiazolyl]-
1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat,
10 Fp 192-194°C (Zers.);

Eine Lösung von 0,87 g (2,17 mmol) Ethyl-7-[4-(azido-
methyl)-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-
3-chinolincarboxylat in 125 ml

Essigsäure wurde mit 0,10 g 10 % Palladium auf Kohle als
5 Katalysator gerührt und Wasserstoffgas 1,5 Stunden durch-
geleitet. Nach Filtration, Abdampfen des Lösungsmittels
und Verreiben mit Ether erhielt man 0,77 g Ethyl-7-
[4-(aminomethyl)-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-di-
hydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat.

10 Eine Lösung von 0,70 g (1,87 mmol) Ethyl-7-[4-(amino-
methyl)-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-
3-chinolincarboxylat in 15 ml 6n Salzsäure wurde auf
dem Dampfbad 2,25 Stunden erhitzt. Nach Zugabe von 15 ml
15 Wasser wurde das Gemisch auf 0°C gekühlt und filtriert.
Der gesammelte Feststoff wurde in 8 ml Wasser suspendiert
durch Zugabe von 2n Natriumhydroxidlösung auf pH 11 ge-
löst und erneut durch Zugabe von 2n Salzsäure bis pH 6
ausgefällt. Das Produkt (0,37 g) wurde 2 mal aus N,N-Di-
20 methylformamid umkristallisiert. Man erhielt 0,19 g
7-[4-(Aminomethyl)-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-di-
chlor-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 224-226°C (Zers).

Beispiel 40

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[4-[(methylamino)-methyl]- 2-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Eine Lösung von 0,61 g (1,54 mmol) 7-(4-Chlormethyl-2-
thiazolyl)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinol-
carbonsäure-ethyl-ester in 20 ml 6n Salzsäure wurde 2
30 Stunden unter Rückfluß erhitzt und zur Trockene ein-
gedampft. Der erhaltene Feststoff wurde in heißem Wasser
suspendiert, filtriert und getrocknet. Man erhielt 0,48 g
des rohen Produktes 7-(4-Chlor-methyl-2-thiazolyl)-1-
ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.

35 Eine Lösung von 0,40 g 7-(4-Chlormethyl-2-thiazolyl)-1-
ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure
in 100 ml 40 %igem wäßrigen Methylamin wurde über Nacht

bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Feststoff wurde aus Wasser umkristallisiert, wobei man 0,33 g der Titelverbindung erhielt, Fp 216-218°C (Zers).

5 Analyse:

ber. $C_{17}H_{16}N_3FO_3S \cdot 0,2H_2O$
C 55,94; H 4,53; N 11,51
gef. C 55,92; H 4,41; N 11,18

10 Beispiel 41

7-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Zu 900 mg (2,5 mmol) 7-(2'-Dimethyl-aminoethenyl)carbonyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ethyl-ester in 15 ml tert.-Butanol wurden bei 50°C
15 580 mg (2,5 Äq)/Guanidin-hydrochlorid zugegeben, das vorher mit 1,35 g (5 Äq) Kalium-tert.-butoxid 30 Minuten bei 50°C in tert.-Butanol behandelt worden war. Das erhaltene Gemisch wurde 24 Stunden bei 60°C gerührt. Es
20 wurde in 8 %ige wäßrige Essigsäure gegossen und in Chloroform extrahiert. Das Chloroform wurde 3 mal mit Wasser extrahiert. Die Chloroformlösung wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhielt 295 mg
25 7-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 245-247°C.

Beispiel 42

30 7-[2-(Aminomethyl)-4-pyrimidinyl]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Zu 1,5 g (4,1 mmol) Ethyl-7-(2'-dimethylaminoethenyl)-carbonyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat in 35 ml tert.-Butanol wurde bei 60°C ein

Gemisch von 2,49 g (2,5 Äq) 2-N-(Benzyloxycarbonyl)aminoacetamidin-hydrochlorid und 1,15 g (2,5 Äq) Kalium-tert.-butoxid in 50 ml tert.-Butanol zugegeben. Nach 4 Stunden wurden weitere 452 g Kalium-tert.-butoxid zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei 60°C gerührt. Es wurde in verdünnte Salzsäure gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wurde eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhielt 530 mg 1-Ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[2-[[phenylmethoxy]carbonyl]aminomethyl]-4-pyrimidinyl]-3-chinolincarbonsäure als gelben Feststoff, Fp 195-196°C. Dieses Produkt wurde dann mit Bromwasserstoffsäure in Essigsäure 3 Stunden behandelt. Das Gemisch wurde in Ethylacetat:Diethylether gegossen. Die Feststoffe wurden abfiltriert und in wässrigem Ammoniak, pH 10,8, gelöst. Das Gemisch wurde auf 1/4 des Volumens eingeengt und die Feststoffe abfiltriert. Man erhielt 173 mg 7-[2-(Aminomethyl)-4-pyrimidinyl]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 285-289°C.

Auf ähnliche Weise wurde 7-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 285-286°C (42a) hergestellt unter Verwendung von Guanidinhydrochlorid und Ethyl-7-(2'-dimethylaminoethenyl)carbonyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat.

Ebenso wurde 7-[2-(Aminomethyl)-4-pyrimidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 206-208°C (42b), hergestellt aus 2-N-(Benzyloxycarbonyl)aminoacetamidin-hydrochlorid und Ethyl-7-(2'-dimethylaminoethenyl)carbonyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat.

Ähnlich wurde 7-[2-[(Methylamino)methyl]-4-pyrimidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 238-239°C (42c), hergestellt aus 2-N-(Benzyloxycarbonyl)methylaminoacetamidin-hydrochlorid und Ethyl-7-(2'-dimethylaminoethenyl)carbonyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat.

Herstellung der Ausgangssubstanzen

10 Ethyl-7-acetyl-1-ethyl-6 fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat

Eine Lösung von 26,4 g (0,17 mol) 3-Acetyl-4-fluoranilin und 34,6 ml (0,35 mol) 1,3-Propandithiol in 2,5 l Chloroform wurde auf 5°C gekühlt. Chlorwasserstoffgas wurde
15 unter Rühren 15 Minuten bei 5 bis 10°C in die Lösung geleitet und das Reaktionsgemisch unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei 60°C entfernt und der feste Rückstand 2 mal in 800 ml Toluol aufgenommen und im Vakuum bei
20 60°C abgestreift. Das feste Produkt wurde in 1,5 l Chloroform gelöst, 2 mal mit 200 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 2 mal mit 200 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Beim Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man ein braunes Öl,
25 enthaltend 4-Fluor-3-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)benzylamin. Dieses Öl wurde in 1,2 l Toluol gelöst und 34,4 ml (0,17 mol) Diethyl-ethoxymethylenmalonat zugegeben. Das Toluol wurde innerhalb von 2 Stunden abdestilliert bis die Kopf-
30 temperature 120 bis 125°C erreichte. Das erhaltene braune Öl, enthaltend Diethyl-[[[4-fluor-3-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl]amino]methylen]propandioat wurde direkt in 500 ml Dowtherm A gegossen, das vorher auf 250°C erhitzt worden war. Die Temperatur des Gemisches wurde erneut auf 250°C erhöht und 15 Minuten auf diesem

Wert gehalten. Nach dem Kühlen wurde das Gemisch langsam in 2 l Pentan gegossen und über Nacht heftig gerührt. Der Feststoff wurde gesammelt, gut mit Pentan gewaschen und getrocknet. Man erhielt 40 g eines hellbraunen Feststoffes von Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-4-oxo-3-chinolincarboxylat. Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung mit 75,3 g (0,55 mol) Kaliumcarbonat und 43,6 ml (0,55 mol) Ethyliodid in 2,7 l N,N-Dimethylformamid über Nacht bei 85°C behandelt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei 65°C entfernt und der Rückstand in 2 l Chloroform gelöst, gut mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Beim Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 48,2 g eines hellbraunen Feststoffes von Ethyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-4-oxo-3-chinolincarboxylat. Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung in 1 l 80 % Acetonitril/Wasser gelöst und innerhalb von 30 Minuten bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre unter gutem Rühren zu einer Suspension von 28,9 g (0,13 mol) Quecksilberoxid und 72,9 g (0,27 mol) Quecksilberchlorid in 2 l 80 % Acetonitril/Wasser zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und durch ein Kissen aus Celit filtriert. Das Filterkissen wurde mit 3 l 1:1 Dichlormethan:Hexan gewaschen. Die organische Phase des Filtrats wurde abgetrennt, 2 mal mit 500 ml einer 5n Ammonium-acetat-Lösung und 2 mal mit 500 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der feste Rückstand über Nacht in 1,5 l Diethylether gerührt. Der Feststoff wurde gesammelt, gut mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Man erhielt 23,4 g der Titelverbindung Ethyl-7-acetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, Fp 106-108°C.

Ethyl-7-bromacetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Eine Lösung von 2,45 g (8,0 mol) Ethyl-7-acetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat in 50 ml Essigsäure wurde mit 0,46 g Kaliumbromat behandelt und dann 3,8 ml 48 %ige Bromwasserstoffsäure innerhalb 0,5 Stunden zugetropft. Das Gemisch wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und in 200 ml Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 2,87 g Ethyl-7-bromacetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat.

7-(2'-Dimethylaminoethenyl)carbonyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ethyl-ester

Zu 2,0 g (6,5 mmol) Ethyl-7-acetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat in 50 ml Dimethylformamid wurde 1,71 ml⁰ (1,25 Äq) Bis-tert.-butoxydimethylaminomethan gegeben. Das Gemisch wurde 18 Stunden auf 70°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann eingeeengt und der Rückstand mit Ether behandelt und filtriert. Man erhielt 1,95 g 7-(2'-Dimethylaminoethenyl)carbonyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ethyl-ester, Fp 176-179°C.

Ethyl-7-(2'-dimethylaminoethenyl)carbonyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat

Zu 5,0 g (15,5 mmol) Ethyl-7-acetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat in 65 ml Dimethylformamid wurde 4,27 ml (1,3 Äq) Bis-tert.-butoxydimethylaminomethan zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei 55°C gehalten. Das Gemisch wurde dann eingeeengt und die Feststoffe in Ethylether suspendiert. Beim Filtrieren erhielt man 4,88 g Ethyl-7-(2'-dimethylaminoethenyl)carbonyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, Fp 175-177°C.

7-Cyano-1,4-dihydro-1-ethyl-6-fluor-3-chinolincarbon-
säure-ethyl-ester

Zu einer Suspension von 2,78 g (10 mmol) 7-Amino-1,4-dihydro-1-ethyl-6-fluor-3-chinolincarbonsäure-ethyl-ester
5 in 40 ml 1n HCl bei 8°C wurde eine Lösung von 0,72 g
(10,5 mmol) Natriumnitrit und 5 ml Wasser teilweise
zugegeben, wobei die Temperatur auf 8°C gehalten wurde.
Die orangefarbene Lösung wurde 0,5 Stunden bei 5 bis 8°C
gerührt. Zu einer Lösung von 1,07 g (12 mmol) Kupfer-I-
10 cyanid, 2,28 g (35 mmol) Kaliumcyanid und 25 ml Wasser
wurde bei 45 bis 50°C die Diazoniumlösung innerhalb von
10 Minuten zugegeben. Das schäumende Gemisch wurde unter
Rühren 1,25 Stunden auf 50 bis 60°C erhitzt und dann
mit 10 ml 29 %iger Ammoniumhydroxidlösung behandelt und
15 20 Minuten bei 50°C gerührt. Die Lösung wurde mit Eis
gekühlt und der Feststoff abfiltriert. Der Feststoff
wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhielt
0,28 g der Titelverbindung, Fp 205-207°C. Das Acetonitril-
filtrat wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand
20 mit Ether verrieben, wobei man weitere 0,63 g des Pro-
duktes erhielt.

1-Ethyl-6-fluor-7-thiocarbamoyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-
chinolincarbonsäure-ethyl-ester

25 Schwefelwasserstoff wurde durch eine Lösung von 1,50 g
(5,2 mmol) 7-Cyano-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ethyl-ester in 25 ml Pyridin und 1 ml Tri-
ethylamin 5 Stunden geleitet. Nach Rühren über Nacht in
einem geschlossenen Kolben wurde der ausgefallene Fest-
stoff abfiltriert, mit Pyridin und Ether gewaschen und
30 getrocknet. Man erhielt 1,28 g eines gelblichen Fest-
stoffes der Titelverbindung, Fp 198-199°C (Zers).

Analyse:

ber. für $C_{15}H_{15}N_2O_3FS$
C 55,88; H 4,69; N 8,69; S 9,95
gef. C 55,77; H 4,78; N 8,43; S 10,15

5

7-Acetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure

2,6-Difluoracetophenon

10 Zu 64,19 g (455 mmol) 2,6-Difluorbenzonnitril in 300 ml Diethylether wurden innerhalb 1 Stunde bei $-78^{\circ}C$, 650 ml 1,6m Methyl-lithium (2,0 Äq) zugegeben. Das Gemisch wurde 2,5 Stunden bei $-78^{\circ}C$ gerührt und dann mit 250 ml 6n Salzsäure behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf $5^{\circ}C$
15 gebracht und konnte sich über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht mit Dichlormethan gewaschen. Die Ether- und die Dichlormethanschicht wurden zusammengegeben, getrocknet und zu einem Öl eingengt, das durch Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt wurde. Man erhielt 61 g
20 2,6-Difluoracetophenon als hellgelbe Flüssigkeit: IR (Flüssigkeitsfilm) 1709, 1622 cm^{-1} .

2,6-Difluor-3-nitroacetophenon

25 Zu 100 ml konz. Schwefelsäure wurden bei $0^{\circ}C$ 17,0 g (109 mmol) 2,6-Difluoracetophenon langsam innerhalb von 20 Minuten zugegeben, wobei die Temperatur auf 0 bis $10^{\circ}C$ gehalten wurde. Zu dieser Lösung wurde bei $-5^{\circ}C$ ein Gemisch von 20 ml konz. Schwefelsäure und 6,5 ml 70 %iger
30 Salpetersäure, das vorher bei $0^{\circ}C$ vermischt worden war, zugegeben. Das Nitrierungsmittel wurde mit einer entsprechenden Geschwindigkeit zugegeben, um die Temperatur auf $5^{\circ}C$ zu halten. Das Reaktionsgemisch wurde dann 20 Minuten gerührt und über Eis gegossen. Das Gemisch wurde
35 2 mal mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethan-

lösung wurde getrocknet und zu einem Öl eingengt, das durch Säulenchromatographie gereinigt wurde. Man erhielt 14,8 g 2,6-Difluor-3-nitroacetophenon als blaßgelbes Öl: IR (Flüssigkeitsfilm) 1715, 1620, 1590, 1540, 1350 cm^{-1} .

5

Diethyl-3-acetyl-2,4-difluoranilinomethylenmalonat

Zu 18,1 g (90,0 mmol) 2,6-Difluor-3-nitroacetophenon wurden Methanol, Raney-Nickel und Wasserstoffgas gegeben. Nachdem das Gemisch die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen hatte, wurde es in überschüssiges Diethylmethylenmalonat filtriert. Das Methanol wurde entfernt und das Gemisch mit Toluol behandelt, das dann bis zur Hälfte seines Volumens abgedampft wurde. Das Gemisch wurde unter Vakuum eingengt und der Rückstand mit Ether/
10 Pentan gerührt. Man erhielt 24,4 g 3-Acetyl-2,4-difluoranilinomethylenmalonat, Fp 82-84°C.

15

Ethyl-7-acetyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylat

Zu 380 ml unter Rückfluß siedendem Dowtherm A wurden 14,4 g (42,2 mmol) 3-Acetyl-2,4-difluoranilinomethylenmalonat in 3 Anteilen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten gerührt. Nach dem Abkühlen wurde es mit 500 ml Pentan behandelt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und
20 mit Ether/Pentan gewaschen. Man erhielt 7,9 g Ethyl-7-acetyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylat, Fp 267-270°C. Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

25

Zu 22,3 g (76,6 mmol) Ethyl-7-acetyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carboxylat in 900 ml Dimethylformamid wurden 25,6 g (2,5 Äq) Kaliumcarbonat und 22 ml (3,6 Äq) Ethyliodid gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei 45°C gerührt. Das Gemisch wurde dann eingengt,
30 der Rückstand in Wasser gelöst und in Dichlormethan ex-

35

trahiert. Die Dichlormethanolösung wurde eingeengt und das verbleibende Öl durch Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt. Man erhielt 10,5 g Ethyl-7-acetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, Fp 129-130°C.

Zu 400 mg (1,23 mmol) dieses Produktes wurden 5 ml 6n Salzsäure gegeben und die Suspension über Nacht bei 85°C gerührt. Beim Filtrieren erhielt man 310 mg 7-Acetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 250-251°C.

1-Ethenyl-6,7,8-trifluor-1,8-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Auf ähnliche Weise erhielt man durch Behandlung des 6,7,8-Trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ethyl-esters mit Dibrom-ethan den 1-Ethenyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ester, Fp 134-135°C. Anschließende Hydrolyse mit Salzsäure ergab 1-Ethenyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 186-187°C.

7-(Bromacetyl)-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Zu 1,12 g (3,80 mmol) 7-Acetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure in 30 ml Essigsäure wurden 0,18 g Kaliumbromat und 1,48 ml 48 %ige Bromwasserstoffsäure gegeben. Das Gemisch wurde 24 Stunden bei 50°C gerührt. Das Gemisch wurde auf die Hälfte seines Volumens eingeengt und 20 ml Wasser zugegeben. Die Feststoffe wurden abfiltriert. Man erhielt 1,3 g 7-Bromacetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 213-215°C.

Auf ähnliche Weise wurden 7-(Bromacetyl)-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,

Fp 173-175°C und 10-(Bromacetyl)-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carbonsäure, Fp 224-225°C hergestellt.

5 7-Acetyl-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Zu 1,62 g (34,0 mmol) Natriumhydrid (50 %ige Dispersion in Öl, mit Pentan gewaschen) in 250 ml Dimethylformamid wurden 10,0 g (34 mmol) Ethyl-7-acetyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, gelöst in 100 ml Dimethylformamid, bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden gerührt und 13,0 g (2,4 Äq) 1-Brom-2-fluorethan zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei 50°C gerührt, anschließend eingeengt und zwischen Wasser und Dichlormethan aufgeteilt. Die Dichlormethanlösung wurde eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhielt 3,75 g Ethyl-7-acetyl-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarboxylat, Fp 155-156°C. Dieses Produkt wurde mit 2n Salzsäure und 2-Propanol als Co-Lösungsmittel hydrolysiert. Man erhielt 2,95 g 7-Acetyl-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 215-216°C.

25 6,7,8-Trifluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Auf gleiche Weise wurde der 6,7,8-Trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ethyl-ester umgewandelt in 6,7,8-Trifluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp 207-211°C.

10-Acetyl-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carbonsäure

1-[6-Fluor-2-[2-(2-methyl-1,3-dioxalan-2-yl)-propoxy]-3-nitrophenyl]ethanon

Zu 35,45 g (0,230 mol) 2-Hydroxymethyl-2-methyl-1,3-dioxalan, 0,78 ml H₂O in 300 ml Tetrahydrofuran wurden bei
5 -78°C 100 ml 2,3n n-Butyl-lithium zugegeben. Die Lösung wurde auf -40°C erwärmt und zu 46,35 g (0,230 mol) 2,6-Difluor-3-nitro-acetophenon in 200 ml Tetrahydrofuran bei 0°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten gerührt und dann in 1000 ml einer Ethylacetat/gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung (1:1) gegossen.*) die Schichten
10 getrennt und die wäßrige Schicht mit 3 mal 500 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge wurden mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem
15 Druck entfernt. Das Produkt wurde über Kieselsäure unter Verwendung von Hexan/Ether (4:1) als Eluents chromatographiert. Man erhielt 41,2 g 1-[6-Fluor-2-[2,2-methyl-1,3-dioxalan-2-yl)propoxy]-3-nitrophenyl]ethanon.

20 1-(2-Acetyl-3-ethanon-1-(2-acetyl-3-fluor-6-nitrophenoxy)-2-propanon

2,2 g (7,35 mmol) 1-[6-Fluor-2-[2-(2-methyl-1,3-dioxalan-2-yl)propoxy]-3-nitrophenyl]ethanon und 360 ml Wasser:Salzsäure:Essigsäure (100:10:250) wurden über Nacht
25 gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und wiederholt mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der
30 Rückstand wurde mit Pentan:Et₂O (3:1) verrieben. Man erhielt 1,78 g 1-(2-Acetyl-3-fluor-6-nitrophenoxy)-2-propanon, Fp 64-65°C.

35 1-(7-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazin-8-yl)-ethanon

*) Die Lösung wurde über Celit filtriert,

Ein Gemisch von 4,98 g (19,5 mmol) 1-(2-Acetyl-3-fluor-6-nitrophenoxy)-2-propanon, 100 ml 95 % Ethanol und 1 g Raney-Nickel wurde unter Wasserstoffatmosphäre bei $4,5 \times 10^5$ Pa bei Raumtemperatur 18 Stunden geschüttelt.

5 Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde über Kieselsäure mit Hexan:Ether (1:1) chromatographiert. Man erhielt 2,76 g 1-(7-Fluor-3,4-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazin-8-yl)ethanon.

10

4-[(8-Acetyl-7-fluor-2,3-dihydro-2-methyl-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)methylen]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Ein Gemisch von 3,66 g (17,49 mmol) 1-(7-Fluor-3,4-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazin-8-yl)ethanon, 100 ml Methanol und 3,91 g (21,0 mmol) 4-(Methoxymethylen)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt.

Die Kristalle wurden mit Pentan verrieben. Man erhielt

20

4,30 g 4-[(8-Acetyl-7-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)methylen]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion, Fp 184-185°C.

10-Acetyl-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carbonsäure

25

Ein Gemisch von 7,22 g (19,87 mmol) 4-[(8-Acetyl-7-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)-methylen]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion und 72,2 g Polyphosphorsäure wurde 2 Stunden bei 65°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und auf Eis gegossen. Die

30

Kristalle wurden abfiltriert und mit Ethylether verrieben. Man erhielt 3,45 g 10-Acetyl-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido(1,2,3-de)-1,4-benzoxazin-6-carbonsäure, Fp 258-259°C.

N-Methyl-3-pyrrolidinmethanamin

N-Methyl-5-oxo-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidin-carboxamid

Ein Gemisch von 100 g (0,43 mol) Methyl-5-oxo-1-(phenyl-
5 methyl)-pyrrolidincarboxylat [J. Org. Chem., 26, 1519
(1961)], 500 ml Methanol und 100 g (3,2 mol) Methylamin
wurde 16 Stunden in einem Druckreaktor (Autoklav) auf
100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und
Ammoniak und Methanol unter vermindertem Druck entfernt.
10 Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und
3 mal mit 100 ml 1n Natriumhydroxidlösung gewaschen. Die
organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet
und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.
Man erhielt 88,3 g N-Methyl-5-oxo-1-(phenylmethyl)-3-
15 pyrrolidincarboxamid als weißen Feststoff, Fp 82,5-83,0°C.
Analyse:

ber. für $C_{13}H_{16}N_2O_2$
C 67,22; H 6,94; N 12,06
gef. C 66,98; H 6,69; N 12,02

20 Das Produkt wurde in der nächsten Stufe weiterverwendet.

N-Methyl-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinmethanamin

Zu einer Suspension von 37,40 g (1,0 mol) Lithium-alu-
miniumhydrid in 1000 ml Tetrahydrofuran wurde eine Lö-
25 sung von 88,3 g (0,380 mol) N-Methyl-5-oxo-1-(phenyl-
methyl)-3-pyrrolidincarboxamid in Tetrahydrofuran unter Stick-
stoff zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht
unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionskolben wurde im
Eisbad gekühlt und 37,4 ml Wasser, 37,4 ml 15 %ige Na-
30 triumhydroxidlösung und 112,2 ml Wasser zugegeben. Die
ausgefallenen Feststoffe wurden abfiltriert und mit
heißem Ethanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wur-
den eingeengt dann in Dichlormethan gelöst, filtriert,
über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

unter vermindertem Druck abgedampft. Man erhielt 68,68 g N-Methyl-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinmethanamin als Öl. Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

5 N-Methyl-3-pyrrolidinmethanamin

in Gemisch von 67,28 g (0,32 mol) N-Methyl-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinmethanamin, 3 g 20 % Palladium auf Kohle und 600 ml Methanol wurde unter Wasserstoffatmosphäre bei etwa $4,5 \times 10^5$ Pa 18 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann wurden weitere 3 g 20 % Palladium auf Kohle zugegeben und die Hydrierung weitere 6,5 Stunden fortgesetzt. Dann wurden nochmals 3,0 g 20 % Palladium auf Kohle zugegeben und die Hydrierung nochmals 4,5 Stunden fortgesetzt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde unter Vakuum destilliert (72-76°C, 14,0 mbar (10,5 mm Hg)). Man erhielt 8,32 g N-Methyl-3-pyrrolidinmethanamin.

20 N-Ethyl-3-pyrrolidinmethanamin

N-Ethyl-5-oxo-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidin-carboxamid

Ein Gemisch von 200 g (0,86 mol) Methyl-5-oxo-1-(phenylmethyl)-pyrrolidincarboxylat [J. Org. Chem., 26, 1519 (1961)], 1000 ml Methanol und 200 g (4,4 mol) Ethylamin wurde in einem Druckreaktor 17,2 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und das überschüssige Ethylamin und Methanol unter vermindertem Druck entfernt.

30

Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und 3 mal mit 150 ml 1n Natriumhydroxidlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

entfernt. Man erhielt 104,6 g N-Ethyl-5-oxo-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidincarboxamid als weißen Feststoff, Fp 97-99°C.

Dieses Produkt wurde in der nächsten Stufe verwendet.

5

N-Ethyl-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinmethanamin

Zu einer Suspension von 108,68 g (2,860 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 800 ml Tetrahydrofuran wurde eine Lösung von 194,5 g (0,790 mol) N-Ethyl-5-oxo-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidoncarboxamid in 600 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoffatmosphäre zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde dann 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionskolben wurde im Eisbad gekühlt und 108 ml Wasser, 108 ml 15 %ige Natriumhydroxidlösung und 324 ml Wasser zugegeben. Die ausgefallenen Feststoffe wurden abfiltriert und mit heißem Ethanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden eingeengt dann in Dichlormethan gelöst, filtriert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Man erhielt 151,9 g N-Ethyl-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinmethanamin als Öl.

10

15

20

Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

25 N-Ethyl-3-pyrrolidinmethanamin

Ein Gemisch von 151,65 g (0,695 mol) N-Ethyl-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinmethanamin, 5 g 20 % Palladium auf Kohle und 1100 ml Ethanol wurde unter Wasserstoffatmosphäre bei etwa $4,5 \times 10^5$ Pa 21,6 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann wurden weitere 5 g 20 % Palladium auf Kohle zugegeben und die Hydrierung weitere 24 Stunden durchgeführt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde unter Vakuum (88-91°C, 15,3 mbar (11,5 mm Hg)) destilliert. Man erhielt 66,0 g N-Ethyl-3-pyrrolidinmethanamin.

30

35

N-(2,2,2-Trifluorethyl)-3-pyrrolidinmethanamin

5-Oxo-1-(phenylmethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-3-pyrrolidin-carboxamid

- 5 Ein Gemisch von 21,9 g (0,100 mol) Methyl-5-oxo-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidincarboxalat in 150 ml Tetrahydrofuran wurde im Eisbad unter Stickstoffatmosphäre auf 0°C gekühlt und 24,32 g (0,150 mol) Carbonyl-diimidazol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 0°C
- 10 gerührt und dann 30 Minuten bei Raumtemperatur. Eine Lösung von 13,55 g (0,100 mol) 2,2,2-Trifluorethylaminhydrochlorid, 15,22 g (0,100 mol) 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-en und 100 ml Tetrahydrofuran wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raum-
- 15 temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit 3 x 150 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel
- 20 unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie über Kieselsäure mit Ethylacetat gereinigt. Man erhielt 8,50 g 5-Oxo-1-(phenylmethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-3-pyrrolidincarboxamid, Fp 110-112°C.
- 25 Dieses Produkt in der nächsten Stufe verwendet.

1-(Phenylmethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-3-pyrrolidinmethanamin

- 25 Ein Gemisch von 8,50 g (28,3 mol) 5-Oxo-1-(phenylmethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-3-pyrrolidinmethanamin in 100 ml Tetrahydrofuran wurde zu 3,22 g (84,9 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Tetrahydrofuran zugeotropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluß er-
- 30 hitzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad gekühlt und 3,2 ml

Wasser, 3,2 ml 15 %ige Natriumhydroxidlösung und 9,6 ml Wasser zugegeben. Die ausgefallenen Salze wurden abfiltriert und mit heißem Ethanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, filtriert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt 7,15 g 1-(Phenylmethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-3-pyrrolidinmethanamin.

10 Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

N-(2,2,2,-trifluorethyl)-3-pyrrolidinmethanamin

Eine Mischung von 7,15 g (26,3 mmol) 1-(Phenylmethyl)-N-(2,2,2-trifluormethyl)-3-pyrrolidinmethanamin, 100 ml Methanol und 0,7 g 20 % Palladium auf Kohle wurde unter Wasserstoffatmosphäre bei ungefähr $4,5 \times 10^5$ Pa bei Raumtemperatur 24 Stunden geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde unter Vakuum destilliert (63-65°C, 3,7 mmbar (2,8 mm Hg)). Man erhielt 2,55 g N-(2,2,2-Trifluorethyl)-3-pyrrolidinmethanamin.

20

N-Propyl-3-pyrrolidinmethanamin

5-Oxo-1-(phenylmethyl)-N-propyl-3-pyrrolidincarboxamid

Zu einer Lösung von 10,96 g (50 mmol) 5-Oxo-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidincarbonsäure in 150 ml Acetonitril wurden 9,73 g (60 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol zugegeben.

30 Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde auf 60°C erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit 4,13 g (70 mmol) n-Propylamin behandelt. Nach 2 Stunden langem Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand

zwischen Ether und Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und 1n Salzsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 12,0 g 5-Oxo-1-(phenyl-methyl)-
5 N-propyl-3-pyrrolidincarboxamid, Fp 86-87°C.

1-(Phenylmethyl)-N-propyl-3-pyrrolidinmethanamin

Zu einer Suspension von 8,2 g (0,2 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden 12,0 g
10 (45,6 mmol) festes 5-Oxo-1-(phenylmethyl)-N-propyl-3-pyrrolidincarboxamid in einzelnen Anteilen zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur und dann 2 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur
15 wurde das Gemisch durch Zutropfen von nacheinander 8 ml Wasser, 8 ml 15 %iger wäßrige Natriumhydroxidlösung und 24 ml Wasser behandelt, wobei bei der letzten Zugabe unter Bildung eines granulatformigen Niederschlags titriert
20 wurde. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Man erhielt 9,6 g 1-(Phenylmethyl)-N-propyl-3-pyrrolidinmethanamin als schweren (hochviskosen) Sirup. Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung für die
25 nächste Stufe verwendet.

N-Propyl-3-pyrrolidinmethanamin

Eine Mischung von 14,0 g (60,0 mmol) 1-(Phenylmethyl)-N-propyl-3-pyrrolidinmethanamin, 1,0 g 20 %iges Palladium auf Kohle und 140 ml Methanol wurde unter Wasserstoffatmosphäre bei ungefähr $4,5 \times 10^5$ Pa 24 Stunden bei
30 Raumtemperatur geschüttelt. Der Katalysator wurde über Celit abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Man erhielt 7,1 g N-Propyl-3-pyrrolidinmethanamin, Kp 49-50°C, 0,33 mmbar (0,25 mm).

N-Cyclopropyl-3-pyrrolidinmethanamin

5-Oxo-1-(phenylmethyl)-N-cyclopropyl-3-pyrrolidincarboxamid

5 Zu einer Lösung von 16,4 g (75 mmol) 5-Oxo-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidincarbonsäure in 150 ml Acetonitril wurden 13,8 g (85 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol zugegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde auf 60°C erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit 4,85 g (85 mmol) Cyclopropylamin behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und 1n Salzsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, 10 filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 18,3 g 5-Oxo-1-(phenylmethyl)-N-cyclopropyl-3-pyrrolidincarboxamid, Fp 94-96°C.

1-(Phenylmethyl)-N-cyclopropyl-3-pyrrolidinmethanamin

20 Zu einer Suspension von 8,2 g (0,20 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden 18,0 g (70,0 mmol) festes 5-Oxo-1-(phenylmethyl)-N-cyclopropyl-3-pyrrolidincarboxamid in einzelnen Anteilen zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann 25 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch nacheinander tropfenweise mit 8 ml Wasser, 8 ml 15 %iger wäßriger Natriumhydroxidlösung und 24 ml Wasser behandelt, wobei bei der letzten Zugabe titriert wurde, um einen granulatartigen Niederschlag zu erhalten. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Man erhielt 16,0 g 1-(Phenylmethyl)-N-cyclopropyl-3-pyrrolidinmethanamin als schweres Öl.

35 Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung für die nächste

Stufe verwendet.

N-Cyclopropyl-3-pyrrolidinmethanamin

Ein Gemisch von 13,6 g (59,0 mmol) 1-(Phenylmethyl)-N-cyclopropyl-3-pyrrolidinmethanamin, 0,5 g 20 % Palladium auf Kohle und 140 ml Methanol wurde unter Wasserstoffatmosphäre bei etwa $4,5 \times 10^5$ Pa 24 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celit entfernt und das Filtrat eingeeengt und im Vakuum destilliert. Man erhielt 6,3 g N-Cyclopropyl-3-pyrrolidinmethanamin, Kp 88-90°C 17,3 mbar (13 mm Hg).

N-(2-Propyl)-3-pyrrolidinmethanamin

15

5-Oxo-1-(phenylmethyl)-N-(2-propyl)-3-pyrrolidincarboxamid

Zu einer Lösung von 16,4 g (75,0 mmol) 5-Oxo-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidincarbonsäure in 150 ml Acetonitril wurden 13,8 g (85,0 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde auf 60°C erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit 5,0 g (85 mmol) Isopropylamin behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und 1n Salzsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 18,6 g 5-Oxo-1-(phenylmethyl)-N-(2-propyl)-3-pyrrolidincarboxamid, Fp 122-124°C.

20

25

30

1-(Phenylmethyl)-N-(2-propyl)-3-pyrrolidinmethanamin

Zu einer Suspension von 8,2 g (0,2 mol) Lithium-aluminiumhydrid in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden 18,3 g (70,0 mmol) festes 5-Oxo-1-(phenylmethyl)-N-(2-propyl)-3-pyrrolidincarboxamid in einzelnen Anteilen zugegeben.

35

Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch tropfenweise nacheinander mit
5 8 ml Wasser, 8 ml 15 %iger Natriumhydroxidlösung und 24 ml Wasser behandelt, wobei die letzte Zugabe als Titrieren erfolgte unter Bildung eines granulatförmigen Niederschlags. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und das Filtrat im Vakuum ein-
10 gedampft. Man erhielt 15,6 g 1-(Phenylmethyl)-N-(2-propyl)-3-pyrrolidinmethanamin als schweren Sirup. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet.

15 N-(2-Propyl)-3-pyrrolidinmethanamin

Ein Gemisch von 13,4 g (58,0 mmol) 1-Phenylmethyl-N-(2-propyl)-3-pyrrolidinmethanamin, 1,0 g 20 %iges Palladium auf Kohle und 130 ml Methanol wurde unter Wasserstoffatmosphäre bei etwa $4,5 \times 10^5$ Pa 24 Stunden bei
20 Raumtemperatur geschüttelt. Der Katalysator wurde durch Filtration über Celit entfernt und das Filtrat eingeeengt und im Vakuum destilliert. Man erhielt 6,3 g N-(2-Propyl)-3-pyrrolidinmethanamin, Kp 58-60°C 4,7 mbar (3,5 mm Hg).

25 2-[(3-Pyrrolidinylmethyl)amino]ethanol

N-(2-Hydroxyethyl)-5-oxo-1(phenylmethyl)-3-pyrrolidin-carboxamid

Eine Mischung von 46,7 g (0,1200 mol) Methyl-5-oxo-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidincarboxylat (J. Org. Chem., 26, 1519
30 (1961)), 36,7 g (0,1600 mol) 2-Aminoethanol und 500 ml Methanol wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt.
35 Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit

3 x 100 ml in Natriumhydroxidlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde auf pH 5 gebracht, mit 3 x 150 ml Dichlormethan extrahiert, dann auf pH 8 gebracht und erneut mit 3 x 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde unter vermindertem Druck eingengt und die erhaltene Aufschlammung in Dichlormethan gerührt. Die Salze wurden abfiltriert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Man erhielt 47,9 g N-(2-Hydroxyethyl)-5-oxo-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidincarboxamid als Öl. Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

2-[[[1-(Phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl]methyl]amino]ethanol
Ein Gemisch von 46,66 g (0,178 mol) N-(2-Hydroxyethyl)-5-oxo-2-(phenylmethyl)-3-pyrrolidincarboxamid in 200 ml Tetrahydrofuran wurde zu einer Aufschlammung von 20,25 g (0,534 mol) Lithium-aluminium-hydrid in 150 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann im Eisbad gekühlt. Das Aufarbeiten bestand in einer aufeinanderfolgenden Zugabe von 20 ml Wasser, 20 ml 15 %iger Natriumhydroxidlösung und 60 ml Wasser. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Niederschlag mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt 32,31 g 2-[[[1-(Phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl]methyl]amin]ethanol als Öl. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet.

2-[(3-Pyrrolidinylmethyl)amino]ethanol

Ein Gemisch von 32,32 g 2-[[[1-(Phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl]-methyl]amino]ethanol, 330 ml Methanol und 3 g 20 % Palladium auf Kohle wurde unter Wasserstoffatmosphäre bei ungefähr $4,5 \times 10^5$ Pa 18 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde unter Vakuum destilliert (Kp 129-131°C, 2,0 mbar (1,5 mm Hg)). Man erhielt 11,43 g 2-[(3-Pyrrolidinylmethyl)amino]ethanol.

1,1-Dimethylethyl [1-(diphenylmethyl)-3-azetidiny]-carbamat

Eine Lösung von 12,2 g (51,2 mmol) 1-(Diphenylmethyl)-3-azetidinamin in einem Gemisch von 34 ml Wasser und 100 ml tert.-Butanol wurde durch Zutropfen mit 11,4 g (52 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat behandelt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch eine Stunde auf 60°C erwärmt und dann 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 14,3 g 1,1-Dimethylethyl-[1-(diphenylmethyl)-3-azetidiny]carbamate, Fp 148-153°C.

1,1-Dimethylethyl(3-azetidiny)carbamate

Eine Lösung von 14,2 g (42,0 mmol) 1,1-Dimethylethyl-[1-(diphenylmethyl)-3-azetidiny]-carbamate in 100 ml Tetrahydrofuran wurde mit 2 g 20 % Palladium auf Kohle unter Wasserstoffatmosphäre bei $4,5 \times 10^5$ Pa 24 Stunden geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mehrmals mit Hexan verrieben. Man erhielt als unlöslichen Rückstand 6,5 g 1,1-Dimethylethyl-(3-

azetidinyl)-carbamat, Fp 138-140°C.

1-(Diphenylmethyl)-3-azetidinmethanamin

Eine Suspension von 5,7 g (0,15 mol) Lithiumaluminium-
5 hydrid in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde mit
18,6 g (75 mmol) festem 3-Cyano-1-(diphenylmethyl)azeti-
din in einzelnen Anteilen behandelt. Nach vollständiger
Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtem-
peratur gerührt, 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und
10 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsge-
misch wurde durch aufeinanderfolgende Zugabe von 6 ml
Wasser, 6 ml 15 % Natriumhydroxid und 18 ml Wasser zer-
setzt, wobei die letzte Wasserzugabe als Titrieren durch-
geführt wurde, um einen granulatartigen Niederschlag zu
15 erhalten. Der anorganische Niederschlag wurde abfil-
triert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und im Vakuum ein-
gedampft. Man erhielt 16,9 g 1-(Diphenylmethyl)-3-azeti-
dinmethanamin als schweres Öl.

20 1,1-Dimethylethyl[[1-(diphenylmethyl)-3-azetidinyl]-
methyl]carbamat

Zu einer Lösung von 12,0 g (47 mmol) 1-(Diphenylmethyl)-
3-azetidinmethanamin, 2,08 g (52 mmol) Natriumhydroxid
in 34 ml Wasser und 100 ml tert.-Butanol wurden 11,4 g
25 (52 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat zugetropft. Das Reak-
tionsgemisch wurde eine Stunde auf 60°C erwärmt und dann
18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsge-
misch wurde dann mit Wasser verdünnt und mit Chloroform
extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser ge-
30 waschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und
im Vakuum eingedampft. Man erhielt 14,2 g 1,1-Dimethyl-
ethyl[[1-(diphenylmethyl)-3-azetidinyl]methyl]carbamat.

1,1-Dimethyl(3-azetidinylmethyl)carbamat

35 Eine Lösung von 13,7 g (38,9 mmol) 1,1-Dimethylethyl-

[[1-(diphenylmethyl)-3-azetidiny]methyl]carbamat in 150 ml Tetrahydrofuran wurde mit 2 g 20 % Palladium auf Kohle unter Wasserstoffatmosphäre bei $4,5 \times 10^5$ Pa 24 Stunden geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celit filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mehrmals mit Hexan verrieben und ergab einen unlöslichen Rückstand von 6,8 g 1,1-Dimethyl(3-azetidinylmethyl)carbamat als viskoses Öl. Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

1-(Diphenylmethyl)-N-methyl-3-azetidincarboxamid

Zu einer Lösung von 7,5 g (28 mmol) 1-(Diphenylmethyl)-azetidin-3-carbonsäure in 75 ml Acetonitril wurden 6,0 g (37 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden auf 60°C erwärmt und nacheinander mit 3,11 g (30,8 mmol) Triethylamin und 2,08 g (30,8 mmol) Methylamin-hydrochlorid behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 weitere Stunde bei 60°C gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand in Chloroform gelöst. Nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen über Magnesiumsulfat wurde die Chloroformschicht im Vakuum eingedampft. Man erhielt 9,0 g 1-(Diphenylmethyl)-N-methyl-3-azetidincarboxamid, Fp 103-107°C.

1-(Diphenylmethyl)-N-methyl-3-azetidinmethanamin

Zu einer Suspension von 3,2 g (85 mmol) Lithium-aluminium-hydrid in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde eine Lösung von 8,5 g (28 mmol) 1-Diphenylmethyl-N-methyl-3-azetidincarboxamid in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und durch aufeinanderfolgende Zugabe von 3,4 ml Wasser, 3,4 ml 15 %iger wäßriger Natriumhydroxidlösung und 10,2 ml Wasser zersetzt, wo-

bei die letzte Wasserzugabe als Titrieren durchgeführt wurde, um einen körnigen Niederschlag zu erhalten. Der anorganische Niederschlag wurde abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 7,0 g 1-(Diphenylmethyl)-N-methyl-3-azetidinmethanamin als schweren Sirup.

Dieser wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

N-Methyl-3-azetidinmethanamin

Eine Lösung von 6,7 g (25 mmol) 1-Diphenylmethyl-N-methyl-3-azetidinmethanamin in 100 ml Methanol wurde mit 2,0 g 20 % Palladium auf Kohle unter Wasserstoffatmosphäre bei $4,5 \times 10^5$ Pa 18 Stunden geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celit filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mehrere Male mit Hexan verrieben und ergab als unlöslichen Rückstand 2,3 g N-Methyl-3-azetidinmethanamin als schweren Sirup.

Dieser wurde ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

1-(Diphenylmethyl)-N-ethyl-3-azetidincarboxamid

Zu einer Lösung von 7,5 g (28 mmol) 1-(Diphenylmethyl)-azetidin-3-carbonsäure in 75 ml Acetonitril wurden 6,0 g (37 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden auf 60°C erwärmt und nacheinander mit 3,1 g (30,8 mmol) Triethylamin und 2,52 g (30,8 mmol) Ethylamin-hydrochlorid behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 weitere Stunde bei 60°C gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand in Chloroform gelöst. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über Magnesiumsulfat wurde die Chloroformschicht im Vakuum eingedampft. Man erhielt 9,4 g 1-(Diphenylmethyl)-N-ethyl-3-azetidincarboxamid, Fp 91-93°C.

1-(Diphenylmethyl)-N-ethyl-3-azetidinmethanamin

Zu einer Suspension von 3,2 g (85 mmol) Lithium-alu-
minium-hydrid in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde
eine Lösung von 8,5 g (28,0 mmol) 1-(Diphenylmethyl)-N-
5 ethyl-3-azetidincarboxamid in 50 ml trockenem Tetrahy-
drofuran zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde
das Reaktionsgemisch 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt,
auf Raumtemperatur gekühlt und durch aufeinanderfolgen-
de Zugabe von 3,4 ml Wasser, 3,4 ml 15 %iger wäßriger
10 Natriumhydroxidlösung und 10,2 ml Wasser zersetzt, wobei
die letzte Wasserzugabe durch Titrieren erfolgte, um ei-
nen körnigen Niederschlag zu erhalten. Der anorganische
Niederschlag wurde abfiltriert, mit Tetrahydrofuran ge-
waschen und im Vakuum eingedampft. Man erhielt
15 6,7 g 1-(Diphenylmethyl)-N-ethyl-3-azetidinmethanamin
als schweren Sirup.
Dieser wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

N-Ethyl-3-azetidinmethanamin

20 Eine Lösung von 6,4 g (23 mmol) 1-(Diphenylmethyl)-N-
ethyl-3-azetidinmethanamin in 100 ml Methanol wurde mit
2,0 g 20 % Palladium auf Kohle unter Wasserstoffatmos-
phäre bei $4,5 \times 10^5$ Pa 18 Stunden geschüttelt. Das Re-
aktionsgemisch wurde durch Celit filtriert und das Lö-
25 sungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde
mehrmals mit Hexan verrieben und ergab als unlöslichen
Rückstand 1,6 g N-Ethyl-3-azetidinmethanamin als schwe-
ren Sirup.
Dieser wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

30

2-Methyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-1,3,8-trion

Eine Lösung von 20,3 g (0,084 mol) 3-Ethoxycarbonyl-
5-oxo-3-pyrrolidin-essigsäure-ethyl-ester [J. Org. Chem.
46, 2757 (1981)] in 40 ml 40 %igem wäßrigem Methylamin
35 wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann in

ein Ölbadgestellt und nach und nach innerhalb von 30 Minuten auf 220°C erhitzt, wobei die flüchtigen Bestandteile aus dem offenen Kolben abdestillierten. Das rohe

5 Produkt wurde aus Ethanol umkristallisiert und ergab

Analyse:

ber. für $C_8H_{10}N_2O_3$

C 52,74; H 5,53; N 15,38

gef. C 52,87; H 5,60; N 15,25

10

7-Benzyl-2-methyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-1,3,8-trion

Eine Lösung von 1,82 g (10 mmol) 2-Methyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-1,3,8-trion in 20 ml N,N-Dimethylformamid wurde nach und nach unter Stickstoffatmosphäre zu

15 0,050 g (10,4 mmol) einer 50 %igen Suspension von Natriumhydrid in Öl, die vorher 2 mal mit Toluol gewaschen und mit 10 ml N,N-Dimethylformamid überschichtet worden war

zugegeben. Nach 1 Stunden langem Rühren wurden 1,40 g

(11 mmol) Benzylchlorid zugegeben und weiter über Nacht

20 bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen im Vakuum auf ein kleines Volumen wurde der Rückstand mit 40 ml Wasser verdünnt und 2 mal mit Dichlormethan extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem

25 Feststoff eingedampft. Beim Umkristallisieren aus Toluol/Hexan erhielt man 1,74 g der Titelverbindung, Fp 157-158°C.

Analyse:

ber. für $C_{15}H_{16}N_2O_3$

30 C 66,16; H 5,92; N 10,27

gef. C 66,45; H 5,79; N 10,09

2-Benzyl-7-methyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-dihydrochlorid

Eine Lösung von 1,36 g (5,0 mmol) 7-Benzyl-2-methyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-1,3,8-trion in 50 ml Tetrahydrofuran wurde zu einer Suspension von 0,95 g (25 mmol) Lithium-aluminium-hydrid in 30 ml Tetrahydrofuran zuge-
5 tropft. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, gekühlt und durch Zutropfen mit 0,95 ml Wasser, 0,95 ml 15 %iger
10 Natriumhydroxidlösung und 2,8 ml Wasser behandelt. Nach Abfiltrieren der anorganischen Salze wurde das Filtrat im Vakuum zu einem Sirup eingedampft, der in Isopropanol gelöst und mit überschüssigem 6n Chlorwasserstoff in Isopropanol behandelt wurde.
15 Beim Umkristallisieren erhielt man 0,97 g der Titelverbindung, Fp 233-234°C.

Analyse:

ber. für $C_{15}H_{24}N_2Cl_2$
C 59,40; H 7,98; N 9,24; Cl 23,38
20 gef. C 59,37; H 7,98; N 9,03; Cl 23,09

2-Methyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-dihydrochlorid

Eine Lösung von 7-Benzyl-2-methyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-dihydrochlorid in 150 ml Methanol mit 1,0 g 20 %
25 Palladium auf Kohle als Katalysator wurde 2 Tage bei $4,5 \times 10^5$ Pa hydriert. Nach dem Filtrieren wurde das Filtrat zu einem dicken Sirup eingeengt, der nach Zugabe von Acetonitril kristallisierte und 11,50 g der Titelverbindung ergab, die bei 164°C erweichte und bei 168-
30 170°C schmolz.

Analyse:

ber. für $C_8H_{18}N_2Cl_2$
C 45,08; H 8,51; N 13,15; Cl 33,27
gef. C 45,24; H 8,77; N 13,18; Cl 33,26

2-Ethyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-1,3,8-trion

Eine Suspension von 24,33 g (0,100 mmol) 3-Ethoxycarbonyl-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäure-ethyl-ester in überschüssigem 2n Natriumhydroxid wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Produkt 3-Carboxy-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäure wurde in Isopropylalkohol aufgenommen, unlösliches Natriumchlorid abfiltriert, das Filtrat zu einem Sirup eingeengt und in 100 ml 70 %igem Ethylamin gelöst. Die Lösung wurde nach und nach im Ölbad auf 230°C erwärmt, wobei flüchtige Bestandteile abdestilliert werden konnten und 10 Minuten auf 230-240°C gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt aus Isopropylalkohol umkristallisiert und ergab 10,12 g der Titelverbindung, Fp 168-169°C.

Analyse:

ber. für $C_9H_{12}N_2O_3$
C 55,09; H 6,17; N 14,28
gef. C 55,03; H 5,84; N 14,01

20

2-Ethyl-7-benzyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-1,3,8-trion

Eine Suspension von 2,20 g Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Öl, (0,055 mol) mit Toluol gewaschen) in 50 ml N,N-Dimethylformamid wurde nach und nach mit einer Lösung von 10,0 g (0,051 mol) 2-Ethyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-1,3,8-trion in 100 ml N,N-Dimethylformamid behandelt. Nach 15 minütigem Rühren wurden 6,4 ml (0,055 mol) Benzylchlorid zuge tropft und das Gemisch über Nacht gerührt, im Vakuum eingedampft und mit Wasser/Methylenchlorid geschüttelt.

30

Die organische Schicht wurde getrocknet, eingedampft und das Produkt aus Toluol-Hexan umkristallisiert und ergab 11,11 g der Titelverbindung, Fp 125-126,5°C.

Analyse:

- 5 ber. für $C_{16}H_{18}N_2O_3$
C, 67,11; H, 6,34; N, 9,79
gef.: C, 67,41; H, 6,33; N, 9,79

2-Benzyl-7-ethyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-dihydrochlorid

- 10 Eine Lösung von 11,00 g (0,0385 mol) 2-Ethyl-7-benzyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-1,3,8-trion in 100 ml Tetrahydrofuran wurde zu einer Suspension von 6,00 g (0,158 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach Rühren über Nacht wurde das Gemisch
15 eine Stunde unter Rückfluß erhitzt, gekühlt und durch Zutropfen von 6 ml Wasser, 6 ml 15 %igem Natriumhydroxid und 18 ml Wasser behandelt. Die organischen Feststoffe wurden abfiltriert und das Filtrat eingengt, in Ether aufgenommen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und erneut
20 eingedampft. Der erhaltene Sirup wurde in Isopropanol gelöst und mit überschüssigem Chlorwasserstoff in Isopropanol behandelt. Man erhielt 9,63 g der Titelverbindung, Fp 196-198°C (Zers.)

Analyse:

- 25 ber. für $C_{16}H_{26}N_2Cl_2$
C, 60,56; H, 8,26; N, 8,83; Cl, 22,35
gef.: C, 60,51; H, 8,08; N, 8,69; Cl, 22,26

2-Ethyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-dihydrochlorid

- 30 Eine Lösung von 9,50 g (0,030 mol) 2-Benzyl-7-ethyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-dihydrochlorid in 100 ml Methanol wurde mit 1,0 g 20 %igem Palladium auf Kohle bei $4,5 \times 10^5$ Pa 22 Stunden hydriert. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung zu einem Sirup eingedampft und aus Acetonitril umkristallisiert und ergab 6,66 g der Titelver-
35

bindung, Fp 168-172°C.

Analyse:

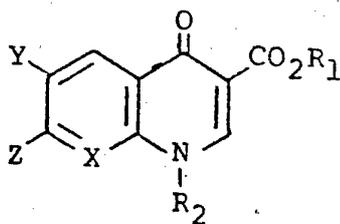
ber. für $C_9H_{20}N_2Cl_2$

C, 47,58; H, 8,86; N, 12,33; Cl, 31,21

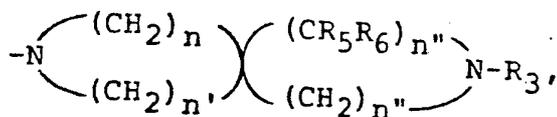
gef.: C, 47,70; H, 8,58; N, 12,39; Cl 30,92

E r f i n d u n g s a n s p r u c h

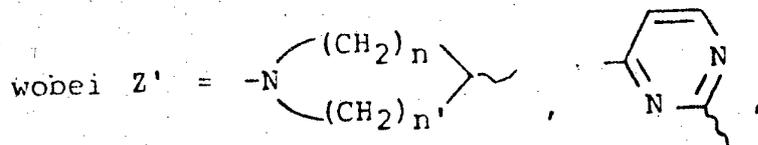
1. Verfahren zur Herstellung von 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin- oder -naphthyridin-3-carbonsäure-Derivaten der Formel



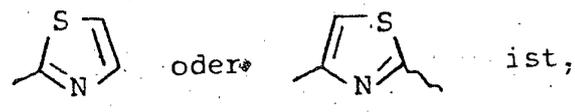
in der $Z = -Z' \sim (CR_5R_6)_{n'} \cdot NR_3R_4,$



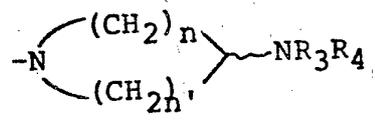
oder $-N \begin{pmatrix} (CH_2)_{n'} \cdots -CH-(CH_2)_{n''} \cdots \\ CH_2 \quad | \quad CH \quad CH_2 \end{pmatrix} N-R_3$ bedeutet,



5

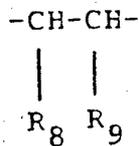


- 10 X = CH, CCl, CF, C-OH, CO-Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, C-NH-Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder N;
- Y = H, F, Cl oder Br;
- n = 1, 2, 3 oder 4;
- n' = 1, 2, 3 oder 4, wobei n + n' = 2, 3, 4 oder 5 ist;
- 15 n'' = 0, 1 oder 2 und n''' = 1 oder 2 bedeutet,
- R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen oder ein Kation,
- R₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Vinyl-,
- 20 Halogenalkyl- oder Hydroxyalkylgruppe mit 2 bis 4 C-Atomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 C-Atomen,
- R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 C-Atomen,
- R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4
- 25 C-Atomen, eine Hydroxyalkylgruppe mit 2 bis 4 C-Atomen, eine Trifluorethyl- oder R₇CO-Gruppe bedeutet, wobei R₇ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen ist,
- mit der Maßgabe, daß wenn X = N ist und Z eine
- 30 Gruppe der Formel

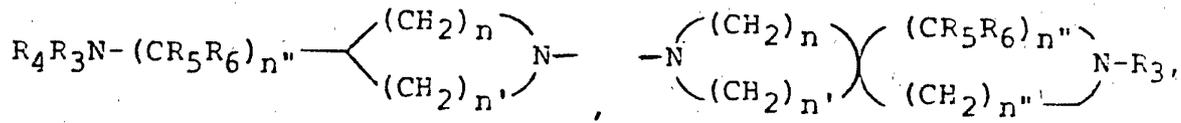


bedeutet, in der n + n' = 3 ist,

R_3 eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen
 oder R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und R_4
 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Hydroxyal-
 kylgruppe mit 2 bis 4 C-Atomen oder eine Trichlorethyl-
 5 gruppe ist;
 R_5 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen,
 R_6 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen
 bedeutet,
 und wenn $X: C-OH$ ist, das Wasserstoffatom der $C-OH$ -Gruppe
 10 und R_2 von $N-R_2$ ersetzt sein können durch den Ring bildenden
 Rest

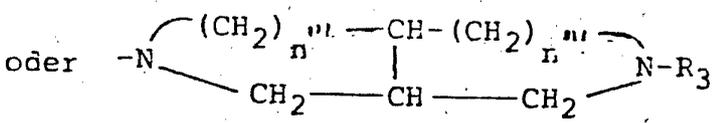


15 bei dem R_8 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis
 3 C-Atomen und R_9 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit
 1 bis 3 C-Atomen ist
 sowie deren pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalzen
 20 oder Basensalzen, gekennzeichnet dadurch, daß man
 a) zur Herstellung von Verbindungen, bei denen Z



VIa

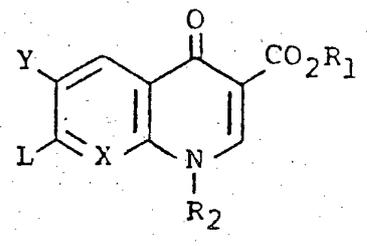
VIb



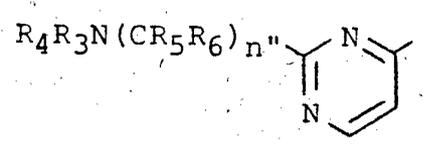
VIc

ist eine Verbindung der Formel

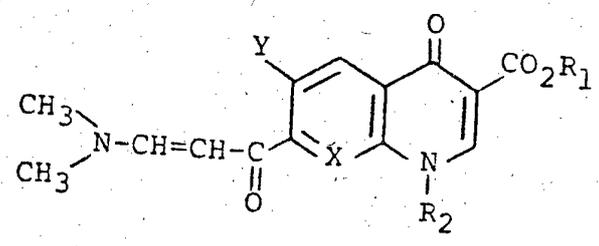
102



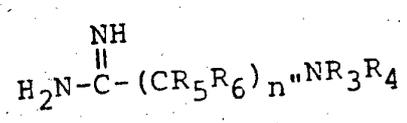
in der L eine austretende Gruppe bedeutet, umgesetzt mit einem Amin entsprechend der Formel H - Z, wobei Z die oben unter a) angegebene Bedeutung hat, oder
 b) zur Herstellung von Verbindungen, bei denen Z die Gruppe



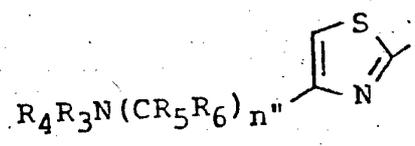
ist,
 eine Verbindung der Formel



umsetzt mit einem Amidin der Formel

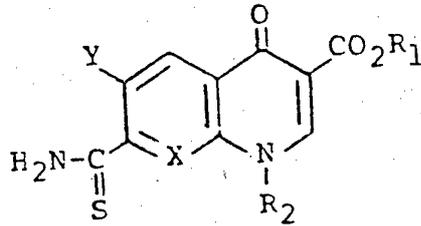


c) zur Herstellung von Verbindungen bei denen Z die Gruppe

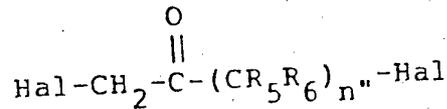


ist,

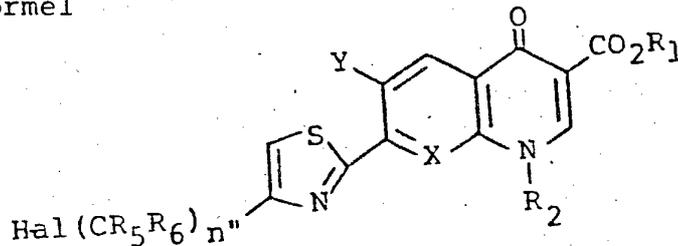
i) eine Verbindung der Formel



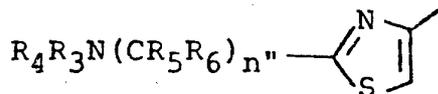
umsetzt mit einem Dihalogenketon der Formel



wobei n'' 1 oder 2 ist und Hal ein Halogenatom bedeutet, unter Bildung des Halogenmethylthiazols der Formel

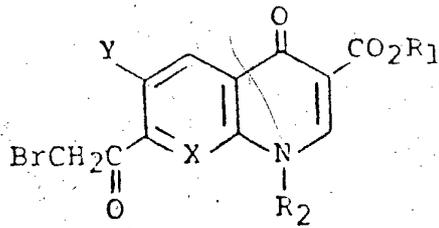


- ii) das Halogenatom X durch eine Aminogruppe der Formel $\text{R}_3\text{R}_4\text{N}-$ oder ein Azidion ersetzt,
 - iii) die Azidgruppe unter Bildung der angestrebten Verbindung, in der R_3 und R_4 Wasserstoff bedeuten, reduziert und
 - iv) gegebenenfalls die primäre Aminogruppe unter Bildung von Verbindungen, bei denen R_3 und/oder R_4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen bedeuten, alkyliert;
- d) zur Herstellung von Verbindungen bei denen Z die Gruppe

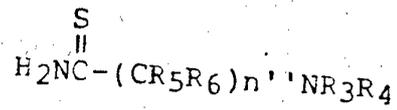


ist,

eine Verbindung der Formel



umsetzt mit einem Thioamid der Formel



2. Verfahren nach Punkt 1a), gekennzeichnet dadurch, daß die austretende Gruppe L ein Flour- oder Chloratom ist.