

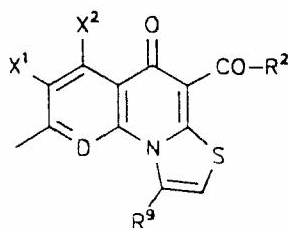
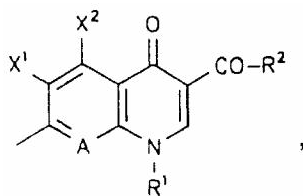
Изобретение относится к новым химическим соединениям с ценными свойствами, в частности к производным хинолон- и нафтиридон-карбоновой кислоты общей формулы (I)

T-Q

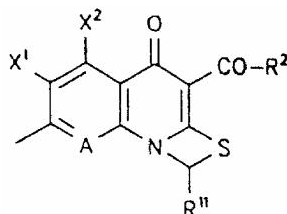
(I)

где

Q - остаток формул



или



у которых

R¹ - алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенный, однозамещенный или двузамещенный галогеном или гидроксильной группой, алкенил с 2-4 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный 1 или 2 атомами фтора, бицикло[1.1.1]пент-1-ил, 1,1-диметилпропаргил, 3-оксетанил, метокси, амино, метиламино, диметиламино или фенил, незамещенный, однозамещенный или двузамещенный галогеном, амино-группой или гидроксильной группой,

R² - гидроксил, алкоксил с 1-3 атомами углерода, незамещенный или замещенный гидроксильной группой, метокси-группой, амино-группой или диметиламиногруппой, бензилокси, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метилокси, ацетоксиметилокси, пивалоилоксиметилокси, 5-инданилокси, фталидинилокси, 3-ацетокси-2-оксо-бутилокси, нитрометил или диалкоксикарбонилметил с 1-2 атомами углерода в каждой алкильной части,

R⁹ - водород или алкил с 1-3 атомами углерода, незамещенный или замещенный метокси-группой, гидроксильной группой или галогеном,

R¹¹ - водород, метил или монофторметан,

X¹ - галоген или нитро,

X² - водород, галоген, амино, гидроксил, метоксигруппа, меркапто, метил, галоидный метил, винил,

A - азот или группа C-R⁷,

где

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

при этом

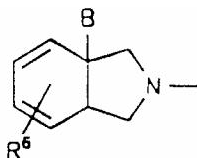
R⁸ означает водород, метил или формил,

D - азот или группа C-R¹⁰,

где

R¹⁰ - водород, галоген, трифторметил, метокси, метоксидифторид, метил, или вместе с остатком R⁹ может образовывать мостик структуры -*O-CH₂-, -*NH-CH₂-, -*N(CH₃)-CH₂-, -*N(C₂H₅)-CH₂-, -*N(C₃H₇)-CH₂-, -*S-CH₂-, при этом маркированный знаком * атом связан с атомом углерода группы D,

T - остаток формулы



у которой

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

в которых

m означает число 0 или 1,

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

R^4 означает водород или метил

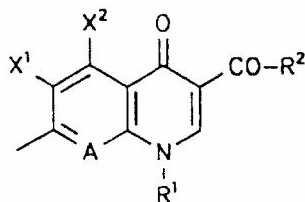
R^5 означает водород или метил

R^6 - водород или метил,

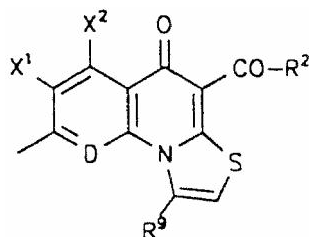
смеси их изомеров или отдельным изомерам, каждый раз в виде гидрата или соли.

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

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



или



в которых

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

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

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

X^1 - фтор или хлор,

X^2 - водород, галоген, амино, метил, трифтор-метил, винил,

A - азот или группа C- R^7 ,

где

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

при этом

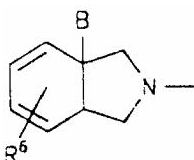
R^8 означает водород или метил,

D - азот или группа C- R^{10} ,

где

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

T - остаток формулы



у которой

B - остаток $-NR^3R^4$ или $-OH$,

в которых

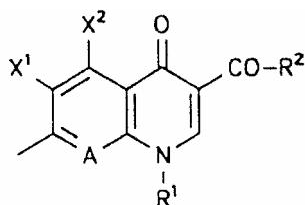
R^3 означает водород или метил,

R^4 означает водород или метил,

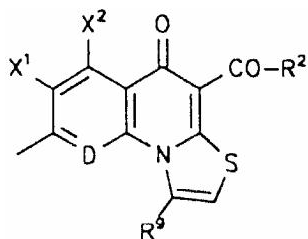
R^6 - водород,

смеси их изомеров или отдельные изомеры, каж-дый раз в виде гидрата или соли.

В частности предпочитают-ся соединения об-щей формулы (I), у которых Q - остаток формул



или



в которых

R^1 - алкил с 1-4 атомами углерода, незаме-щенный, однозамещенный или двузамещенный фтором, винил, циклопропил, незамещенный или замещенный 1 атомом фтора, фенил, неза-мещенный, однозамещенный или двузамещен-ный фтором,

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

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

X^1 - фтор,

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

A - азот или группа $C-R^7$,

где

R^7 - водород, фтор, хлор, бром, трифторметил, метокси, метоксидифторид, метил, циано, $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, или вместе с остатком R^1 может образовать мостик структу-ры $-O-CH_2-CH-CH_3$, или $-O-CH_2-N-R^8$, при этом маркированный зна-ком * атом связан с атомом углерода группы A,

при этом

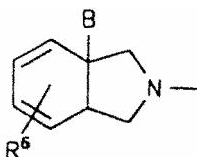
R^8 означает водород или метил,

D - азот или группа $C-R^{10}$,

где

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

T - остаток формулы



в которой

B - амино-группа,

R^6 - водород,

смеси их изомеров или отдельные изомеры, каж-дый раз в виде гидрата или соли.

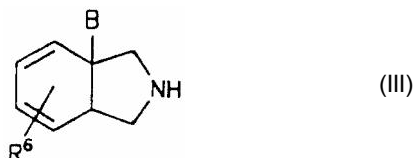
Соединения формулы (I) получают, если со-единение формулы (II)



где

Q имеет вышеуказанное значение и

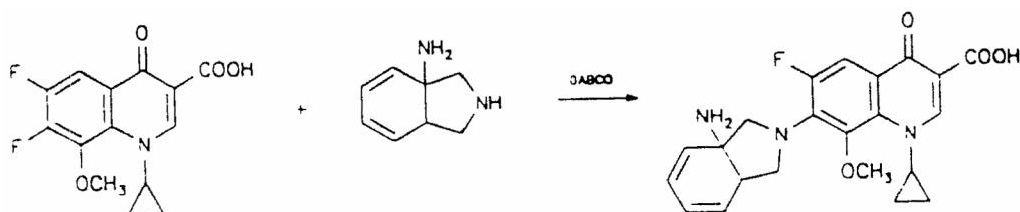
Y - означает удаляемую группу, такую, как, на-пример галоген, в частности фтор или хлор, подвергают взаимодействию с соединениями формулы (III)



где

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

Если в качестве исходных соединений приме-няют, например, 6,7-дифтор-1-циклопропил-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту и 1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-ил-амин, то ход реакции можно изобразить следую-щей схемой:



DBACO = 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан

Используемые в качестве исходных соедине-ний соединения формулы (II) известны или их можно получать известными приемами. При необ-ходимости их можно применять в виде рацемиче-ских соединений, а также в виде чистых энантио-меров. В случае недостаточной реакционноспо-собности соединения формулы (II) можно приме-нять также в виде хелатного соединения бора.

Необходимые в качестве исходных соедине-ний бициклические амины формулы (III) новы и поэтому представляют собой дальнейший объект изобре-тения. Их можно получать приведенными в схеме 1 приемами:

Аддукты по Дилсу-Альдеру формулы 2 или 3 получают путем взаимодействия сложного ал-кильного эфира 2,5-дигидропирролкарбоновой ки-слоты формулы 1 с подходящими диенами. Вме-сто диенов также можно применять подходящие диенсинтоны, такие, как, например, α-пирон. Из соединения формулы 2 путем присоединения брома в среде инертного растворителя и после-дующего дегидробромирования сильным основанием, таким, как, например, трет.бутилат калия, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,8-диазабицикло [5.4.0]ундец-7-ен или этил-диизопропиламин мож-но получать диен формулы 4, который также мож-но получать из промежуточного продукта форму-лы 3 путем обработки кислотой. Сложный алкиль-ный эфир диенкарбоновой кислоты формулы 4 гидролизуют с получением карбоновой кислоты, которую путем, например, перегруппировки Гоф-манна или Курциуса через уретан формулы 5 в качестве промежуточного продукта переводят в амин формулы 6. Далее, уретан формулы 5 путем избирательного алкилирования на атоме азота уретана можно переводить в алкильный уретан формулы 7, в который после избирательного от-щепления уретановой группы можно ввести вто-рую алкильную группу, после чего соединение можно переводить в соединение формулы 8. Пу-тем восстановления сложного эфира диенкарбо-новой кислоты формулы 4 комплексными гидри-дами через промежуточную стадию 9 можно полу-чать гидроксиметильное соединение формулы 12. Далее, из соединения формулы 12 после актив-ации гидроксильной группы путем, например, пере-вода в О-тозилат или О-мезилат с последующей нуклеофильной реакцией замещения с аминами или ацидами, которые после этого надо восстано-вить, через амины формулы 10 можно получать амины формулы 11. Вместо сложного алкильного эфира карбоновой кислоты формулы 1 для синте-за также можно использовать аналогичный 2,5-дигидропиррол-3-карбонитрил, из которого, на-пример, путем реакции Дильса-Альдера с после-дующим восстановлением можно получать, на-пример, 3а-аминометил-1,2,3,7а-тетра-гидроизо-индол.

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

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

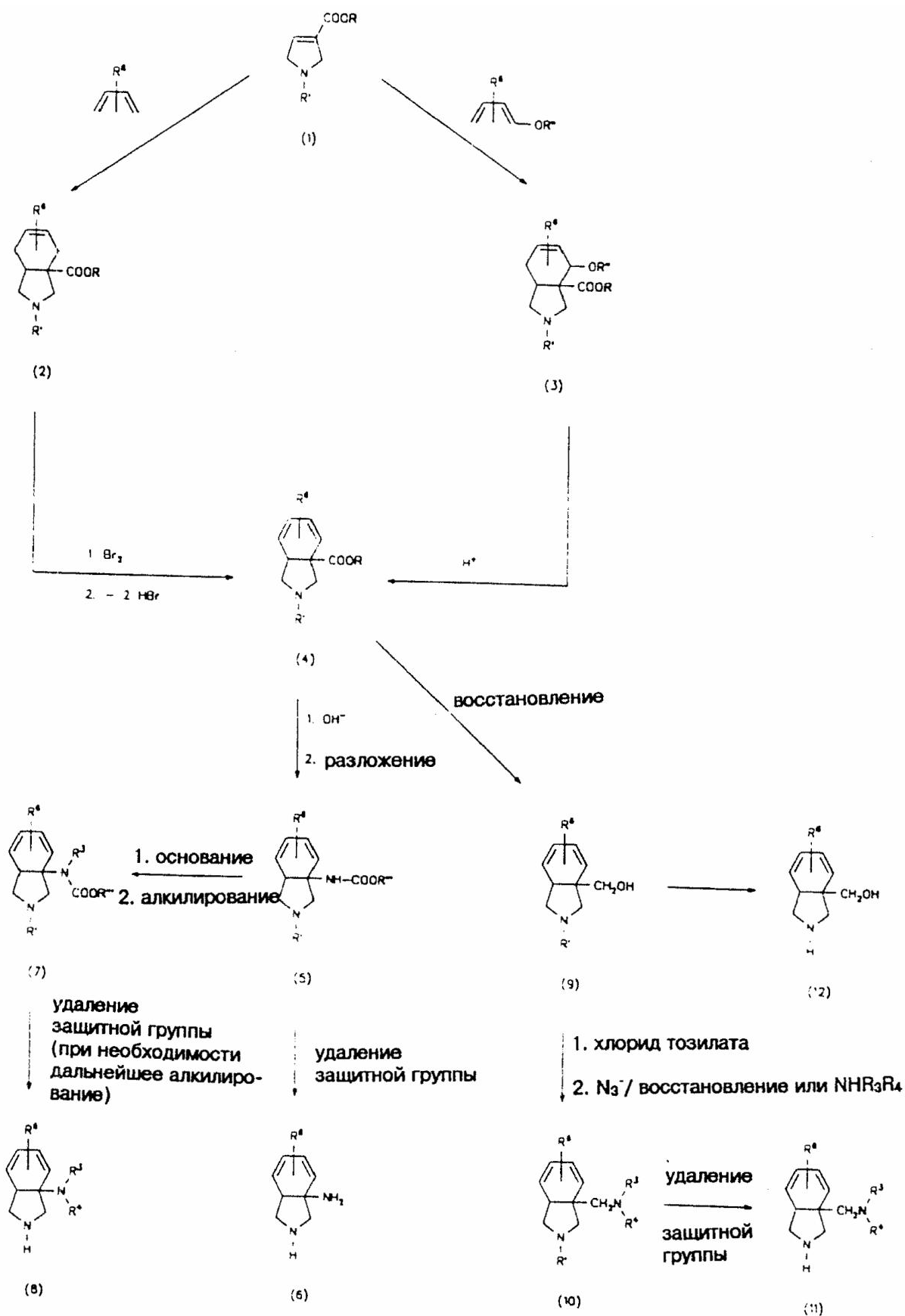


Схема 1: Синтез 3a-замещенных 1,2,3,7a-тетрагидроизоиндолов (R = алкил с 1-3 атомами углерода, R' = бензил, CO-C₁₋₃-алкил, CO₂-C₁₋₃-алкил, R'' = Si(CH₃)₃, CO-CH₃, R''' = C₁₋₄-алкил)

В качестве примеров двуненасыщенных би-циклических аминов формулы (III) можно назвать:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Предлагаемые соединения формулы (I), у которых X₂ означает амина, получают также путем взаимодействия соединений формулы (I), у которых X₂ означает фтор, с аммиаком в среде полярного растворителя, например диметилсульфоксида, при температуре 50-120°C при атмосферном давлении или

нагреванием в автоклаве. Предлагаемые соединения формулы (I), у которых А означает $\text{C}-\text{OCH}_3$, получают также путем взаимодействия соединений формулы (I), у которых А означает $\text{C}-\text{F}$, с метилатами щелочного металла, например метилатом натрия, в среде растворителя, такого, как, например, диметилформамид, сложный гликольдиметиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид, тризамид гексаметилфосфорной кислоты или спирты, при температуре 20-150°C. В случае применения низ-кипящих растворителей взаимодействие также можно осуществлять в автоклаве под давлением. Добавкой сложных кротовых эфиров, таких, как, например, 15-краун-5 или 18-краун-6 можно ускорять реакцию.

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

Получение сложных эфиров преимущественно можно осуществлять путем нагревания соответствующей кислоты вместе с диалкилацеталем ди-метилформамида в растворителе, например, ди-метилформамиде.

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

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

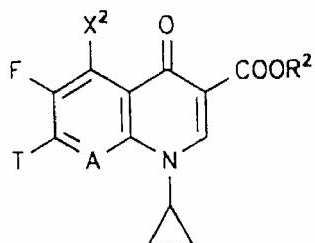
Соли щелочных или щелочно-земельных металлов предлагаемых карбоновых кислот получают, например, путем растворения соответствующего бетаина в избыточном количестве щелочного или щелочно-земельного раствора, фильтрации нерастворившегося бетаина и упаривания фильтрата досуха. Фармацевтически приемлемыми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

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

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

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

Таблица 1

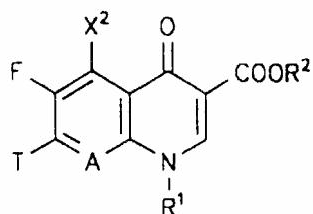


T*	A	X ²	R ²
T ^I	C-H	H	H
T ^I	C-F	H	H
T ^I	C-Cl	H	H
T ^I	C-CH ₃	H	H
T ^I	C-OCH ₃	H	H
T ^I	N	H	H
T ^I	C-F	F	H
T ^I	C-F	NH ₂	H
T ^I	C-F	H	C ₂ H ₅
T ^I	C-Cl	H	C ₂ H ₅
T ^I	C-C≡CH	H	H
T ^I	C-CH=CH ₂	H	H
T ^I	C-OCHF ₂	H	H
T ^I	C-CF ₃	H	H
T ^{II}	C-CH ₃	F	H
T ^{II}	C-CF ₃	NH ₂	H
T ^{II}	C-OCH ₃	H	C ₂ H ₅

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

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

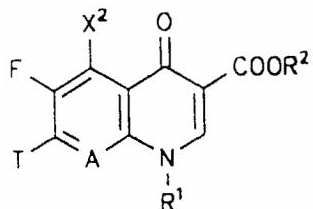
Таблица 2



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

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

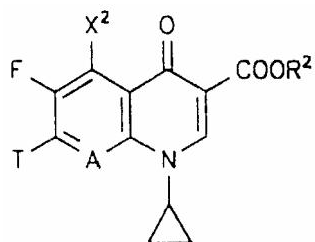
Таблица 3



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

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

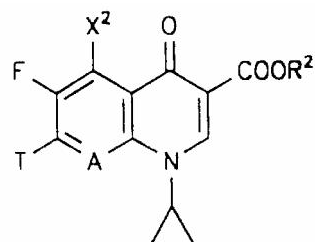
Таблица 4



T*	A	X²	R²
T ^{III}	C-H	H	H
T ^{IV}	C-H	H	H
T ^{III}	C-F	H	H
T ^{IV}	C-F	H	H
T ^{III}	C-Cl	H	H
T ^{IV}	C-Cl	H	H
T ^{III}	C-OCH₃	H	H
T ^{IV}	C-OCH₃	H	H
T ^{III}	C-CHF₂	H	H
T ^{IV}	C-CHF₂	H	H
T ^{III}	C-CF₃	H	H
T ^{IV}	C-CF₃	H	H
T ^{III}	C-CH₃	H	H
T ^{IV}	C-CH₃	H	H
T ^{III}	C-CH=CH₂	H	H
T ^{IV}	C-CH=CH₂	H	H
T ^{III}	C-C≡CH	H	H
T ^{IV}	C-C≡CH	H	H

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

Таблица 5



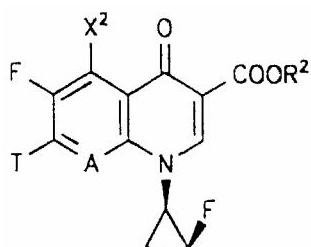
T*	A	X²	R²
T ^{III}	C-F	NH₂	H
T ^{IV}	C-F	NH₂	H
T ^{III}	C-F	F	H
T ^{IV}	C-F	F	H
T ^{III}	N	H	H
T ^{IV}	N	H	H
T ^{III}	C-OCH₃	H	C₂H₅
T ^{IV}	C-OCH₃	H	C₂H₅
T ^{III}	C-OCH₃	H	(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил
T ^{IV}	C-OCH₃	H	(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил
T ^I	C-OCH₃	H	(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил
T ^{II}	C-OCH₃	H	(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил
T ^{III}	N	CH₃	H
T ^{IV}	N	CH₃	H

Продолжение табл. 5

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

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

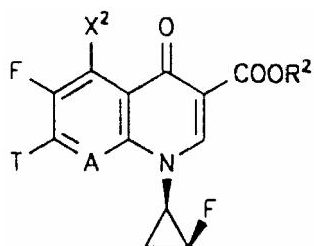
Таблица 6



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

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

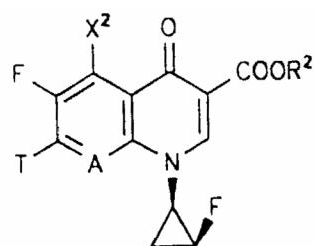
Таблица 7



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

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

Таблица 8



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

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

Предлагаемые соединения проявляют высокую антибиотическую активность и при незначительной токсичности обладают широким антибактериальным спектром против грамположительных и

граммотрицательных бактерий, в частности про-тив бактерий, резистентных к различным антибио-тическим средствам, таким, как, например, пени-циллины, цефалоспорины, аминогликозиды, сульфонамиды, тетрациклины, а также против торговых хинолонов. Предлагаемые соединения отличаются, в частности, тем, что по сравнению с соединениями уровня техники они проявляют уменьшенное взаимодействие с дезоксирибонук-леиновой кислотой млекопитающих.

Благодаря этим ценным свойствам соедине-ния могут применяться в качестве химиотерапев-тических активных начал в медицине и ветерина-рии, а также для консервирования неорганических и органических материалов, таких, как, например, полимеры, смазочные вещества, краски, волокна, кожа, бумага и древесина, продовольственные продукты и вода.

Предлагаемые соединения проявляют актив-ность против очень широкого спектра микроорга-низмов. С их помощью можно бороться с грамположительными и грамотрицательными бактериями и бактериоподобными микроорганизмами, а также с заболеваниями, вызванными этими возбудите-лями.

Предлагаемые соединения отличаются уси-ленной активностью в отношении неактивных бак-терий. В случае неактивных бактерий, т.е. у кото-рых не наблюдается роста, соединения проявля-ют хорошую бактерицидную активность. Это отно-сится не только к применяемому количеству, но и к темпу умерщвления. Такие результаты наблю-дают у грамположительных и грамотрицательных бактерий, в частности у *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*.

Предлагаемые соединения особенно активны против типичных и атипичных микобактерий и *Helicobacter pylori*, а также против бактериоподобных микроорганизмов, таких, как, например, микро-плазмы и риккетсии. Благодаря этому они осо-бенно пригодны в медицине и ветеринарии для профилактики и химиотерапии местных и систем-ных инфекций, вызываемых этими возбу-дителями.

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

Соединения по изобретению можно приме-нять в разных фармацевтических препаратах. Предпочтительными фармацевтическими препа-ратами являются таблетки, драже, капсулы, пи-люли, гранулы, суппозитории, растворы, суспен-зии, эмульсии, пасты, мази, гели, кремы, лосьоны, пудры и аэрозоли.

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

Исходя из вышеприведенных данных, даль-нейшим объектом изобретения является фарма-цевтическая композиция с антибактериальной ак-тивностью, содержащая кроме по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя соединения вышеуказанной общей формулы (I), смесь его изомеров или отдельный изомер, каж-дый раз в виде гидрата или соли, в эффективном количестве.

В нижеследующих табл. 9 и 10 приведены ми-нимальные концентрации торможения (МКТ) в ка-честве меры антибактериальной активности, и значения ИД₅₀ (ИД - ингибирующая доза) в качест-ве меры взаимодействия соединения с дезокси-рибонуклеиновой кислотой млекопитающих для соединений по изобретению, а также для соединений по уровню техники (европейский патент № 520240). Эти данные доказывают, что соедине-ния по изобретению при высокой антибактериаль-ной активностью проявляют значительно умень-шенное взаимодействие с дезоксирибонуклеино-вой кислотой млекопитающих.

Минимальные концентрации торможения (МКТ) определяют путем метода серийного раз-бавления на агаре Изо-Сенситест. Для каждого испытуемого вещества готовят ряд агаро-вых пластинок, содержащих при двойном разбав-лении уменьшающиеся концентрации активного вещества. Агаровые пластинки прививают с по-мощью многоточечного инокулятора фирмы Ден-лей. Для прививки применяют выращиваемые в течение ночи культуры возбудителей, которые сначала разбавляют так, чтобы каждая точка при-вивки содержала около 10^4 образующих колонию частиц. Привитые агаровые пластинки инкубируют при температуре 37°C, и примерно через 20 часов определяют рост микробов. Значение минималь-ных концентраций торможения (мкг/мл) дает са-мую низкую концентрацию активного вещества, при которой невооруженным глазом нельзя обна-ружить рост микробов.

Под ИД₅₀ подразумевается концентрация ве-щества, ингибирующая синтез дезоксирибонук-леиновой кислоты в клетках из яичников китайско-го хомяка на 50%. Это значение определяют по-сле инкубации соответствующих веществ в уменьшающих разбавлениях в течении опреде-ленного срока. Для получения значений фтор-фотометрическими методами определяют синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты в клетках яич-ников китайского хомяка по сравнению с кон-трольными пробами.

Таблица 9

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

Тест-штамм	Соединение примера №
------------	----------------------

	2	3	4	8	9
<i>E. coli</i> Neumann	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015
<i>Staph. aureus</i> 133	0,06	≤0,015	≤0,015	0,03	0,06
<i>Staph. aureus</i> ICB 25701	2	0,25	0,5	0,5	8
<i>Ps. aeruginosa</i> Walter	1	0,5	0,5	0,5	1
<i>Bac. fragilis</i> ES 25	1	0,125	2	0,5	4
ИД ₅₀ (мкг/мл)	32	32	>64	16	32

Таблица 10

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

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

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

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

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

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

Пример А

А.

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

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

Выход: 264,9 г (87,6% теории)

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

Чистота продукта (по газовой хроматографии): 94%

Б.

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

16,4 г (57,5 ммоль) 94%-ного сложного этилового эфира 8-бензил-8-азабицикло[4.3.0]нон-3-ен-1-карбоновой кислоты растворяют в 130 мл абсолютного хлороформа, добавляют 7,5 г карбоната натрия, после чего каплями добавляют 12 г (0,12 моль) сложного метилового эфира хлормуравьиной кислоты. Нагревают с обратным холодильником в течение ночи, отсасывают соли, фильтрат сгущают и остаток перегоняют.

Выход: 14,4 г (90% теории)

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

Чистота продукта (по газовой хроматографии): 91%

В.

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

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

Выход: 22,3 г (50% теории)

Температура кипения: 125-135°C/0,15 мбар

Чистота продукта (по газовой хроматографии): 95,5%

Г.

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

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

Выход: 20,9 г в виде масла

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

Выход: 115 г (84,5% теории)

Точка плавления: 107-110°C

Д.

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

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

Выход: 20 г

Е.

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

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

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

Температура кипения: 65°C/0,2 мбар

Ж.

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

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

Выход: 57 г соли

$[\alpha]_D^{+156}$ (с=1,2, метанол)

Кристаллы перекристаллизуют из 600 мл изо-пропанола.

Выход: 41 г (53,4% теории)

$[\alpha]_D^{+197}$ (с=1,1, метанол)

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

Выход: 65,5 г (42,6% теории)

$[\alpha]_D^{-205,4}$ (с=0,97, метанол)

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

Выход: 170,4 г

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

Выход: 141 г (91,8% теории)

$[\alpha]_D^{+161,1}$ (с=1,928, метанол)

Соль дважды перекристаллизуют из смеси изопропанола с простым диизопропиловым эфиром в соотношении

4:1.

Выход: 112,5 г

$[\alpha]_D^{+215,7}$ (с=1,1, метанол)

Освобождение кислоты: 17 г (49,3 ммоль) по-лученных кристаллов суспендируют в 100 мл ледяной воды и подкисляют 3 мл концентрированной сульфокислоты. Треть раз экстрагируют, каждый раз с применением 100 мл простого трет.-бутилметиловый эфир, органические фазы сушат над сульфатом магния и сгущают.

Выход сырого продукта: 13,2 г

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

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

3.

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

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

Выход сырого продукта: 11,2 г

И.

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

Аналогично стадии Е 11 г сырого сложного метилового эфира (1S,6R)-1-метоксикарбонил-амино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карб-оновой кислоты с 42 г Ba(OH)₂·8H₂O в 150 мл воды подвергают омылению и соответственно обраба-тывают.

Выход: 3 г (44,6% теории в пересчете на ста-дию Ж)

Температура кипения: 70°C /0,1 мбар

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

Й.

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

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

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

К.

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

Продукт стадии Й реагируют аналогично ста-дии 3 с получением сложного метилового эфира (1R,6S)-1-метоксикарбониламино-8-азабицикло-[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбоновой кислоты, кото-рый применяют в сыром состоянии.

Л.

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

42797

Полученный на стадии К продукт реагирует приемом, аналогичным стадии Е.
[α]_D = -224° (с = 0,8, метанол)

М.

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

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

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

Температура плавления: $117-120^{\circ}\text{C}$ (из толуола)

Н.

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

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

Выход: 1,5 г (40% теории)

Температура кипения: $122-125^{\circ}\text{C}/0,07$ мбар

О.

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

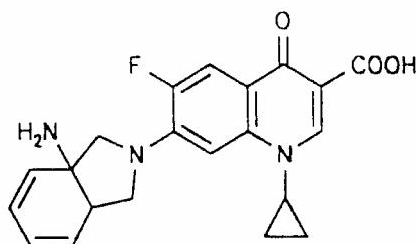
Аналогично стадии Е 1,4 г (7,2 ммоль) сложного метилового эфира 1-амино-8-азабицикло[4.3.0]нона-2,4-диен-8-карбоновой кислоты с 4 г $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ в 20 мл воды подвергают омылению и соответственно обрабатывают.

Выход: 0,6 г (61% теории)

Температура кипения: $65^{\circ}\text{C}/0,1$ мбар

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

Пример 1

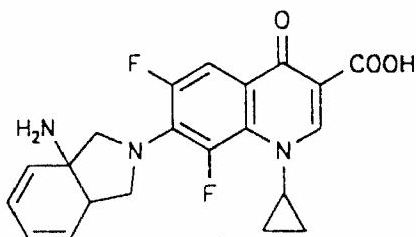


265 мг (1 ммоль) 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты вместе со смесью 4 мл ацетонитрила и 2 мл ди-метилформамида с 170 мг (1,5 ммоль) 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана и 150 мг (1,1 ммоль) 1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламина нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа. Выпавший осадок отсасывают, промывают 30 мл воды и сушат.

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

Точка плавления: $272-274^{\circ}\text{C}$ (разложение)

Пример 2

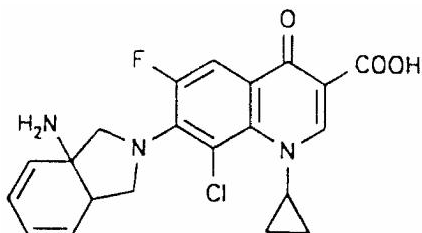


Аналогично примеру 1 с применением 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 85% теории

Температура плавления: $232-233^{\circ}\text{C}$ (разложение)

Пример 3

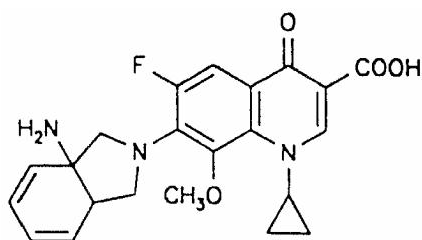


Аналогично примеру 1 с применением 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 58% теории

Температура плавления: 179-182°C (разложение)

Пример 4

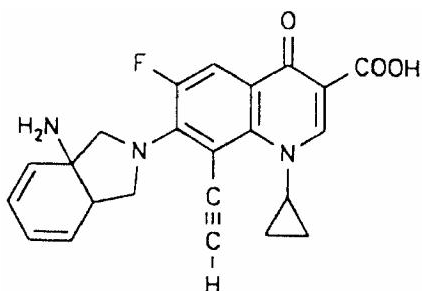


295 мг (1 ммоль) 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в смеси 4 мл ацетонитрила и 2 мл диметилформамида с 330 мг (2,4 ммоль) 1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламина нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь сгущают и остаток перемешивают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

Выход: 175 мг (43% теории) 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Температура плавления: 195-196°C (разложение)

Пример 5

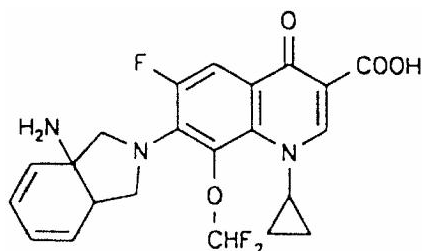


289 мг (1 ммоль) 1-циклопропил-8-этинил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в смеси 4 мл ацетонитрила и 2 мл диметилформамида с 170 мг (1,5 ммоль) 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана и 150 мг (1,1 ммоль) 1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламина нагревают с обратным холодильником в течение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

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

Температура плавления: 176-177°C (разложение)

Пример 6

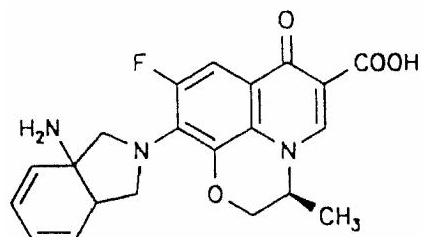


Аналогично примеру 5 с применением 1-циклопропил-8-дифторметокси-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-8-дифторметокси-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 66% теории

Температура плавления: 215-217°C (разложение)

Пример 7



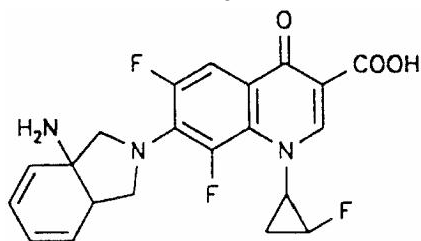
Аналогично примеру 1 с применением (S)-9,10-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3-d,e][1,4]бензоксаин-6-карбоновой кислоты получают 10-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-9-фтор-2,3-дигидро-3(S)-метил-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3-d,e][1,4]бенз-оксаин-6-карбоновую кислоту.

Выход: 45% теории

Температура плавления: 242-243°C (разложение)

Пример 8

42797

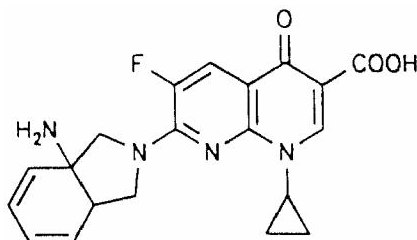


Аналогично примеру 1 с применением рацемического 6,7,8-трифтор-1-(цис-2-фторциклопроп-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-6,8-дифтор-1-(цис-2-фторциклопроп-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 66% теории

Температура плавления: 210-211°C (разложение)

Пример 9

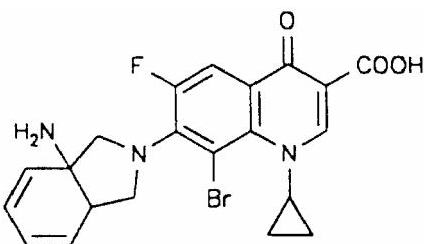


К 283 мг (1 ммоль) 7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты в 6 мл ацетонитрила при температуре 25°C добавляют 270 мг (2 ммоль) 1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-3a-иламина. Реакционную смесь перемешивают при температуре 50°C в течение 1 часа. Суспензию охлаждают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

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

Температура плавления: 239-240°C (разложение)

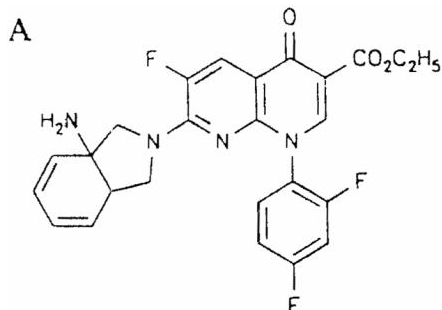
Пример 10

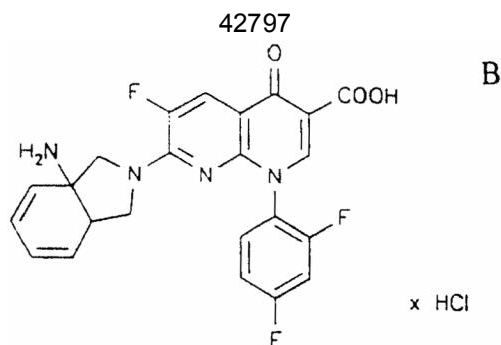


Аналогично примеру 1 с применением 8-бром-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают реакционную смесь, из которой путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси дихлорметана с метанолом и 17%-ным аммиаком в соотношении 30:8:1 выделяют 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-8-бром-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Температура плавления: 200-201°C (разложение)

Пример 11





A

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

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

Температура плавления: 202-207°C (разложение)

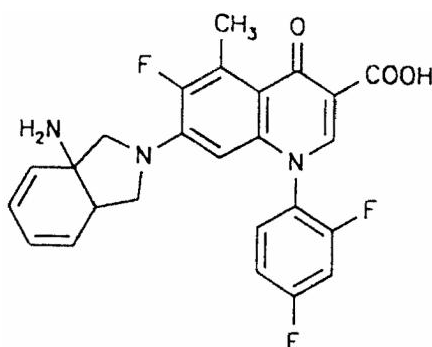
Б

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

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

Температура плавления: 208-210°C (разложение)

Пример 12

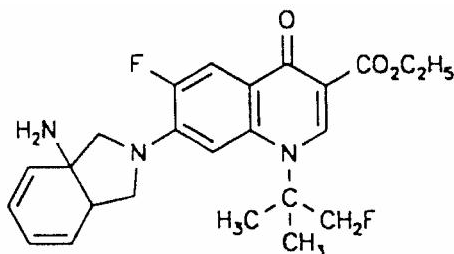


Аналогично примеру 4 с применением 1-(2,4-дифторфенил)-6,7-дифтор-1,4-дигидро-5-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-6-фтор-1,4-дигидро-5-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 89% теории

Температура плавления: 157-159°C (разложение)

Пример 13

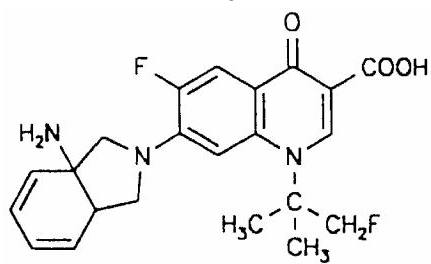


Аналогично примеру 1 с применением сложного этилового эфира 6,7-дифтор-1-(фтор-трет.бутил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбон-ой кислоты получают реакционную смесь, из которой путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси дихлорметана с метанолом в соотношении 95:5 выделяют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

Температура плавления: 219-220°C (разложение)

Пример 14

42797

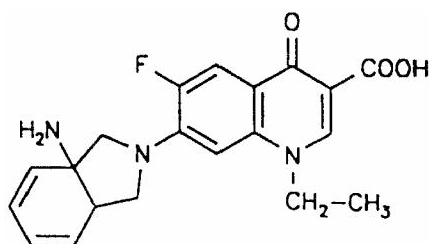


Аналогично примеру 4 с применением 6,7-дифтор-1-(фтор-трет.бутил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-6-фтор-1-(фтор-трет.бутил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолин-карбоновую кислоту.

Выход: 78% теории

Температура плавления: 229-231°C (разложение)

Пример 15

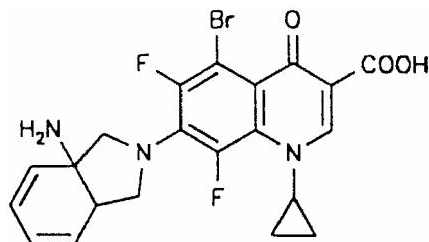


Аналогично примеру 1 с применением 1-этил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 63% теории

Температура плавления: 229°C (разложение)

Пример 16

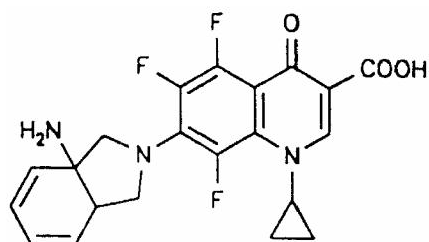


Аналогично примеру 1 с применением 5-бром-1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-5-бром-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 71% теории

Температура плавления: 278-280°C (разложение)

Пример 17

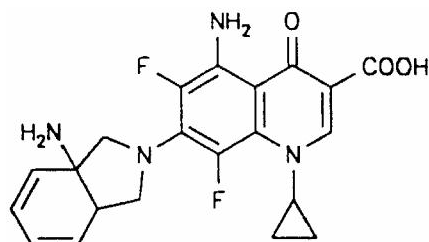


Аналогично примеру 1 с применением 1-циклопропил-5,6,7,8-тетрафтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-5,6,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 70% теории

Температура плавления: 244-245°C (разложение)

Пример 18



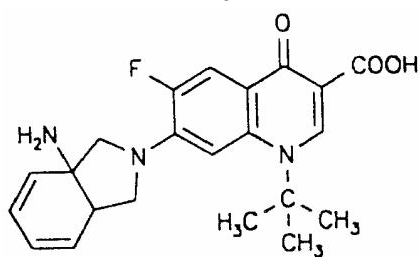
В раствор 50 мг (0,12 ммоль) 7-(3a-амино-1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-5,6,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в 5 мл диметилсульфоксида в течение 14 часов при температуре 110-120°C подают поток аммиака. Смесь упаривают и остаток перемешивают с 8 мл этанола. Нерастворившийся осадок отсасывают, промывают этанолом, сушат при температуре 60°C в высоком вакууме с получением 27 мг сырого продукта и очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси дихлорметана с метанолом в соотношении 95:5.

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

Температура плавления: 194-195°C (разложение)

Пример 19

42797

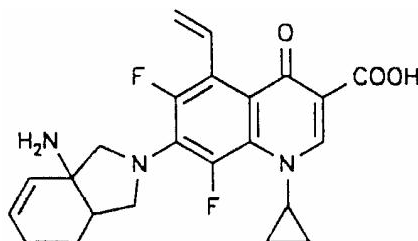


Аналогично примеру 5 с применением 1-трет.бутил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-трет.бутил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 69% теории

Температура плавления: 228-230°C (разложение)

Пример 20

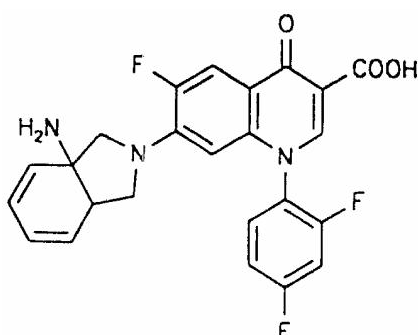


Аналогично примеру 4 с применением 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-5-винил-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-5-винил-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 75% теории

Температура плавления: 227-228°C (разложение)

Пример 21

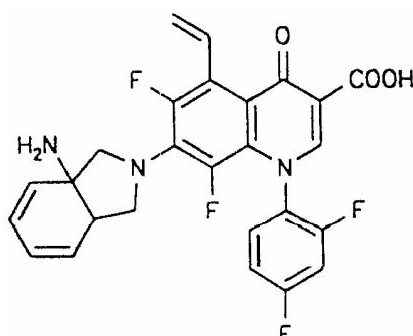


Аналогично примеру 4 с применением 1-(2,4-дифторфенил)-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 77% теории

Температура плавления: 253-254°C (разложение)

Пример 22



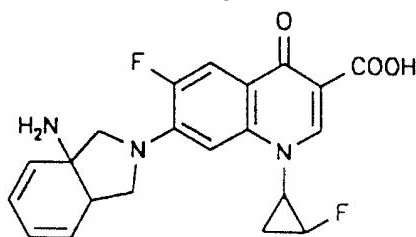
Аналогично примеру 4 с применением 1-(2,4-дифторфенил)-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-5-винил-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-5-винил-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 96% теории

Температура плавления: 215-216°C (разложение)

Пример 23

42797

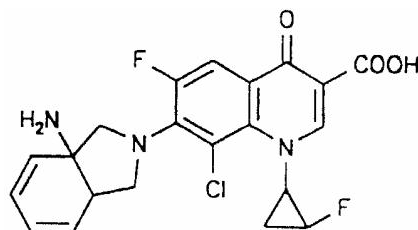


Аналогично примеру 1 с применением раце-мического 6,7-дифтор-1-(цис-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-6-фтор-1-(цис-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 55% теории

Температура плавления: 238-239°C (разложение)

Пример 24

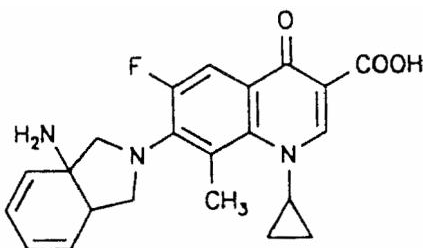


Аналогично примеру 1 с применением раце-мического 8-хлор-6,7-дифтор-1-(цис-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты после очистки путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси дихлорметана с метанолом в соотношении 95:5 получают 7-(3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил)-8-хлор-6-фтор-1-(цис-2-фторциклопроп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

Выход: 55% теории

Температура плавления: 196-198°C (разложение)

Пример 25

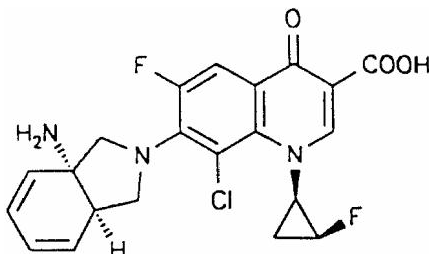


410 мг (1 ммоль) хелатного соединения 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и $\text{V}(\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3)_2$ в 8 мл ацетонитрила в атмосфере азота вместе с 224 мг (2 ммоль) 1,4-диаза-бицикло[2.2.2]октана и 272 мг (2 ммоль) 1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-3а-иламина нагревают в течение 15 часов при температуре 60-70°C. Реакционную смесь сгущают в вакууме, а остаток перемешивают со смесью 4 мл ацетона с 0,5 мл концентрированной соляной кислоты и в течение 30 минут в ванне обрабатывают ультразвуком. Сгущают, остаток подают в воду (pH 3), выпавшую 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту отсасывают (90 мг), а pH маточного раствора добавлением 5%-ного раствора бикарбоната натрия доводят до 7,5. Экстрагируют дихлорметаном, сушат над сульфатом магния и сгущают.

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

Температура плавления: 201-203°C

Пример 26



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

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

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

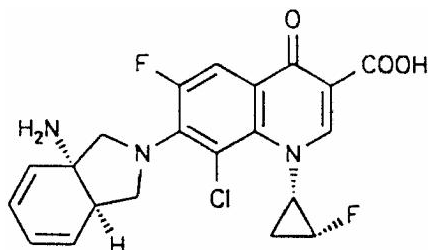
Температура плавления: 206-207°C (разложение)

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

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

Подобным приемом также получают мезилат и тозилат.

Пример 27



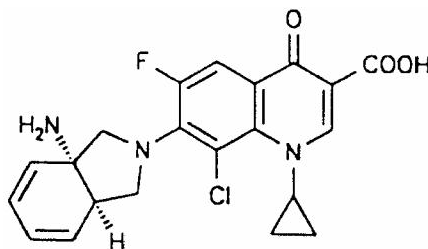
Аналогично примеру 26 с применением 8-хлор-6,7-дифтор-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-[(3aS,7aR)3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил]-8-хлор-6-фтор-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 71% теории

Температура плавления: 170-174°C (разложение)

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

Пример 28



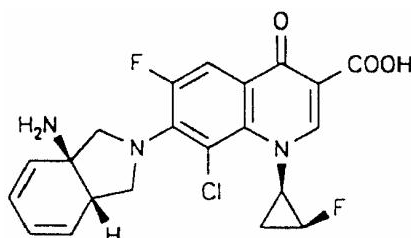
Аналогично примеру 26 с применением 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-[(3aS,7aR)3а-амино-1,2,3,7а-тетрагидро-изоиндол-2-ил]-8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 86% теории

Температура плавления: 169-170°C (разложение)

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

Пример 29



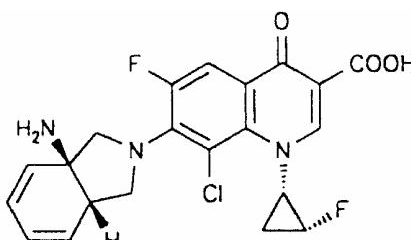
317 мг (1 ммоль) 8-хлор-6,7-дифтор-1-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в смеси 4 мл ацетонитрила с 2 мл диметилформамида вместе с 187 мг (1,67 ммоль) 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана и 165 мг (1,2 ммоль) (3aR,7aS)-1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-3a-ил-амин нагревают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

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

Температура плавления: 182-183°C (разложение)

$[\alpha]_D^{25} = -245^\circ$ (с=0,5, хлороформ)

Пример 30



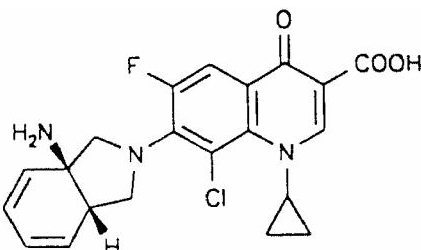
Аналогично примеру 29 с применением 8-хлор-6,7-дифтор-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты получают 7-[(3aR,7aS)-3a-амино-1,2,3,7a-тетрагидро-изоиндол-2-ил]-8-хлор-6-фтор-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту.

Выход: 71% теории

Температура плавления: 195-197°C (разложение)

$[\alpha]_D^{25} = -6,4^\circ$ (с=0,5, хлороформ), разные результаты при определении величины угла вращения

Пример 31



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

Выход: 90% теории

Температура плавления: 169-170°C (разложение)

$[\alpha]_D^{25} = -119^\circ$ (с=0,4, хлороформ)