

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11

Veröffentlichungsnummer:

0 225 552
A2

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 86116504.1

51 Int. Cl.4: **C 07 D 498/06, C 07 D 471/06,**
A 61 K 31/535, A 61 K 31/495,
A 61 K 31/55
// (C07D498/06, 265:00, 221:00)

22 Anmeldetag: 27.11.86

30 Priorität: 10.12.85 DE 3543513

71 Anmelder: **BAYER AG, Konzernverwaltung RP**
Patentabteilung, D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk (DE)

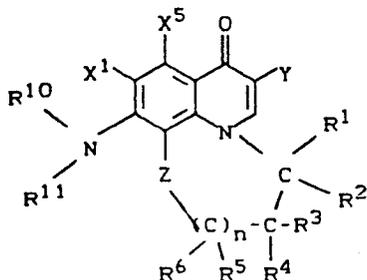
43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 16.06.87
Patentblatt 87/25

72 Erfinder: **Schriewer, Michael, Dr., Am Thelen Siefen 1a,**
D-5068 Odenthal (DE)
Erfinder: **Grohe, Klaus, Dr., Am Wasserturm 10,**
D-5068 Odenthal (DE)
Erfinder: **Zeiler, Hans-Joachim, Dr., Elsbecker**
Strasse 46, D-5620 Velbert 15 (DE)
Erfinder: **Metzger, Karl Georg, Dr., Pahlkestrasse 75,**
D-5600 Wuppertal 1 (DE)

84 Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE ES FR GB IT LI**
NL SE

54 **Enantiomerenreine 1,8-verbrückte 4-chinolon-3-carbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende Arzneimittel und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.**

57 Die Erfindung betrifft enantiomerenreine 1,8-verbrückte 4-Chinolon-3-carbonsäuren der Formel (I)



(I)

in der die Symbole R¹ bis R¹⁰, Y, X¹, X⁵, Z und n die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Mittel in der Human- und Veterinärmedizin.

EP 0 225 552 A2

5 BAYER AKTIENGESELLSCHAFT 5090 Leverkusen, Bayerwerk
Konzernverwaltung RP
Patentabteilung Ad/ABc

10

Enantiomerenreine 1,8-verbrückte 4-Chinolon-3-carbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende Arzneimittel und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln

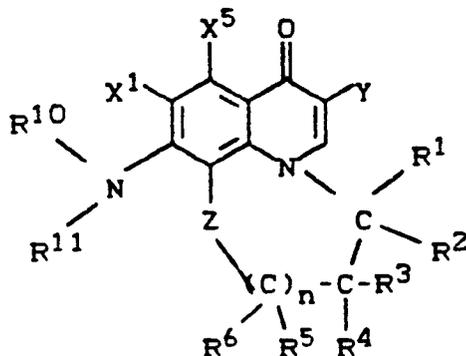
15

20 Die Erfindung betrifft enantiomerenreine 1,8-verbrückte 4-Chinolon-3-carbonsäuren, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihrer Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Mittel in der Human- und Veterinärmedizin.

25

Gegenstand der Erfindung sind enantiomerenreine 1,8-verbrückte 4-Chinolon-3-carbonsäuren und Derivate der Formel (I)

30



35

(I)

in der

5

Y eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe $-COOR^7$ oder eine Säureamidgruppe $-CONR^8R^9$ darstellt, wobei R^7 für C_1-C_4 -Alkyl steht, R^8 und R^9 für Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl stehen, R^9 außerdem gegebenenfalls substituiertes Phenyl sein kann.

10

X^1 für Wasserstoff, Nitro, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogen, bevorzugt Fluor steht,

15

X^5 Wasserstoff, Halogen oder Methyl sein kann,

R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der als Ringglied zusätzlich die Atome oder Gruppen $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $\overset{\curvearrowright}{N}-R^{12}$

20

oder $-\overset{|}{CO}-N-R^{12}$ enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis dreifach durch C_1-C_4 -Alkyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Brom, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy, Benzyl, Nitro oder Piperidino ein- bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclohexyl, 2-Thienyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Amino, Methylamino, Ethylamino, Aminomethyl, Methylaminomethyl und Ethylaminomethyl substituiert sein kann, wobei

25

30

R^{12} für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch ein oder

35

5 zwei Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylamino- oder Dialkyl-
minogruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen für einen
Alkylrest, die Cyangruppe, die Alkoxy-carbonylgruppe
mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substi-
10 tutiert sein kann, eine gegebenenfalls im Phenylrest
substituierte Phenylalkylgruppe mit bis zu 4 Kohlen-
stoffatomen im aliphatischen Teil, einen gegebenen-
falls durch Hydroxy, Methoxy, Chlor oder Fluor ein-
oder zweifach substituierten Phenacylrest, einen
Oxoalkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,
15 ferner einen Rest COR^{13} oder SO_2R^{14} bedeutet, wobei

R^{13} Wasserstoff, gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substi-
tuenten aus der Reihe Amino, Alkoxy-carbonyl mit 1 bis
3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Carboxy oder Alkoxy
mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Halogen wie Chlor,
20 Brom, Fluor substituiertes geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy
mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Amino, Alkylamino oder
Dialkylamino mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkyl-
teil und

25 R^{14} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Koh-
lenstoffatomen darstellt, und

30 Z für Sauerstoff, einen Aminrest NR^{15} steht, wobei R^{15}
Wasserstoff, einen gegebenenfalls durch Halogen, Tri-
fluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy, Alkoxy bzw.

35

5 Alkylmercapto mit 1-3 Kohlenstoffatomen, Aryloxy,
Arylthio oder Esterrest mit 1-3 Kohlenstoffatomen im
Alkoholteil substituierten Alkylrest mit 1-6 Kohlen-
stoffatomen, einen gegebenenfalls durch Halogen, eine
Nitrogruppe, oder Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffato-
men, eine Alkoxy- bzw. Alkylmercaptogruppe mit je-
10 weils 1-3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest
bedeutet, sowie ferner einen Acylrest R^{16} -CO- bzw.
 R^{17} SO₂- darstellt, wobei R^{16} bzw. R^{17} Alkylreste mit
1-6 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substi-
tuierte Phenylreste darstellen, sowie ein

15



20

-Rest sein kann, wobei die Reste R^{18} bis R^{21} Wasser-
stoff, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder einen ge-
gebenenfalls substituierten Phenylrest darstellen

25

und

30

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 für Wasserstoff, eine gege-
benenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, insbe-
sondere Chlor oder Fluor, ferner Nitro, Cyano, Hy-
droxy, Alkoxy, bzw. Alkylmercapto mit 1-3 Kohlen-
stoffatomen im Alkoholteil substituierte Alkylgruppe
mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls durch
Halogen, Nitro, Alkyl bzw. Alkoxy bzw. Alkylmercapto
mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy,
35 Aryloxy, Arylthio, Cyano oder einen Esterrest mit 1-3

35

5 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituierten Phenylrest, Naphthylrest oder heterocyclischen Rest wie z.B. Thiophen-, Furan-, Pyrrol-, Thiazol-, Pyridin- oder Pyrimidin-Rest stehen mit der Maßgabe, daß R^1 und R^2 und/oder R^3 und R^4 und/oder R^5 und R^6 verschieden sind, sowie R^2 mit R^3 und/oder R^4 mit R^5 jeweils mit dem Kohlenstoffatomen, an das sie gebunden sind, einen 3-7 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls durch gegebenenfalls substituierte Alkylreste mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituierte Arylreste substituiert ist und

15 $n = 0$ oder 1 bedeutet,

20 und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate, Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze, sowie ihre Ester, die eine hohe antibakterielle Wirksamkeit aufweisen.

25 Sie eignen sich daher als Wirkstoffe für die human- und Veterinärmedizin und vor allem als Zwischenprodukte für derartige Bakterizide.

30 Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel (1), in denen

35 Y eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe oder eine Estergruppe $-COOR^7$ darstellt, wobei R^7 Methyl oder Ethyl sein kann,

5 X^1 für Fluor steht,

X^5 für Wasserstoff steht,

10 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der als Ringglied zusätzlich ein Sauerstoffatom oder die Gruppen N-R^{12} oder $-\text{CO}-\overset{|}{\text{N}}-\text{R}^{12}$ enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis zweifach durch

15 C_1 - C_2 -Alkyl, Cyclohexyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino substituiertes Phenyl, 2-Thienyl oder Hydroxy substituiert sein kann, wobei

20 R^{12} für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxygruppen substituiert sein kann, einen Phenacylrest, einen Oxalkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sowie einen Rest COR^{13} steht, wobei R^{13} Wasserstoff oder Alkyl mit ein oder zwei Kohlenstoffatomen bedeutet,

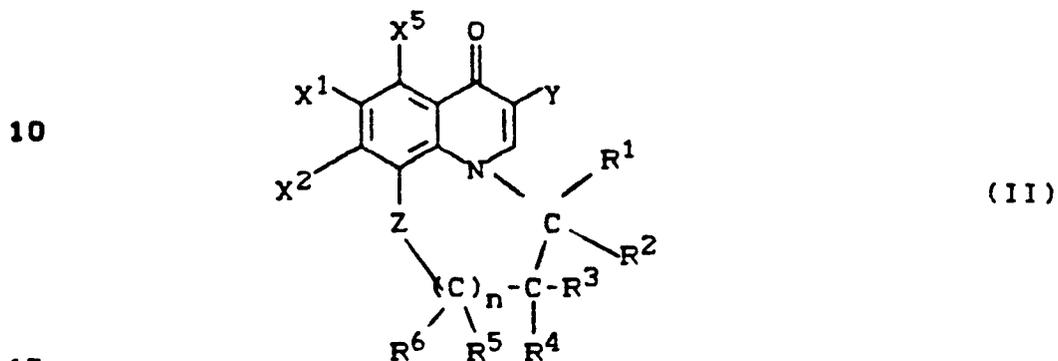
25

30 Z für Sauerstoff, einen Aminrest NR^{15} steht, wobei R^{15} ein Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch Halogen, Methyl oder Nitro substituierten Phenylrest darstellt,

und wenn $n = 0$ bzw. $n = 1$ für R^1 - R^6 die oben angegebenen Definitionen gelten.

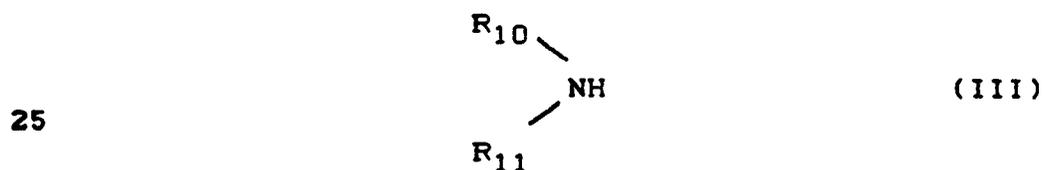
35

Weiterhin wurde gefunden, daß man die Verbindungen der
5 Formel (I) erhält, wenn man enantiomerenreine Chinoloncar-
bonsäurederivate der Formel (II)



in der die Reste X¹, X⁵, R¹-R⁶, Z, Y sowie n die oben
angegebene Bedeutung haben, sowie X² für Chlor
und Fluor steht,

20 mit Aminen der Formel (III)



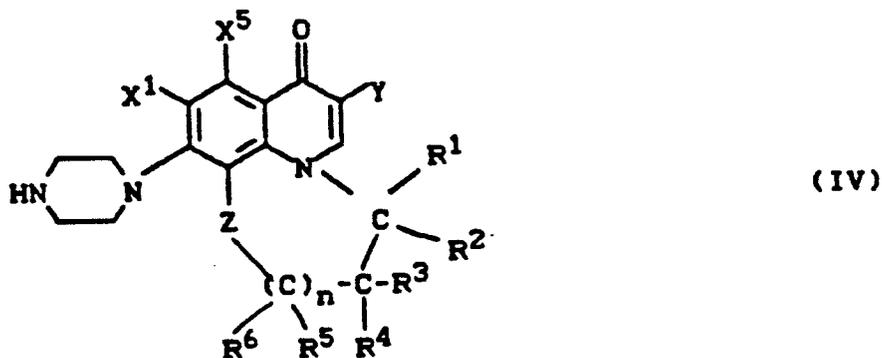
in welcher
30 R₁₀ und R₁₁ die oben angegebene Bedeutung haben,

gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindern umgesetzt
(Methode A).

35

Dieses Verfahren muß nicht notwendigerweise so gestaltet werden, daß R^{10} und R^{11} in den Aminen der Formel III bereits ihre endgültige Bedeutung haben, die sie in den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I haben. Es können vielmehr
 5 auch in einem ersten Schritt Vorstufen zu den Resten R^{10} und R^{11} benutzt werden, die dann in einem oder mehreren Folgereaktionsschritten in die endgültige Form von R^{10} und R^{11} überführt werden.

So können beispielsweise erfindungsgemäße Verbindungen der
 10 Formel (I) auch erhalten werden, indem man eine enantiomerenreine 10-(1-Piperazinyl)verbindung (bei $n=1$) der Formel (IV)



in welcher

X^1 , X^5 , R^1 - R^6 , Z und Y sowie n die oben angegebene Bedeutung haben und

15 der Piperazinylrest an den Kohlenstoffatomen in der bei R^{10} und R^{11} angegebenen Weise substituiert sein kann, beispielsweise 1-3 fach durch C_1 - C_4 -Alkyl, 2-Thienyl oder gegebenenfalls substituiertes Cyclohexyl oder Phenyl mit Verbindungen der Formel (V)



20 in welcher

R¹² die oben angegebene Bedeutung hat, jedoch nicht Wasserstoff sein kann, und

X Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Acyloxy, Ethoxy, Phenoxy, 4-Nitrophenoxy bedeutet,

5 gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindern umgesetzt (Methode B).

Bei dieser Reaktionsführung kann also der in der 10- bzw. 11-Stellung befindliche Piperazinyrest in einen ersten Reaktionsschritt nach der zuerst genannten Methode eingeführt werden - was zu der bereits erfindungsgemäßen Verbindung IV führt - und in einen Folgeschritt dann gegebenenfalls gewünschte weitere Substituenten eingeführt werden, hier beispielhaft R¹².

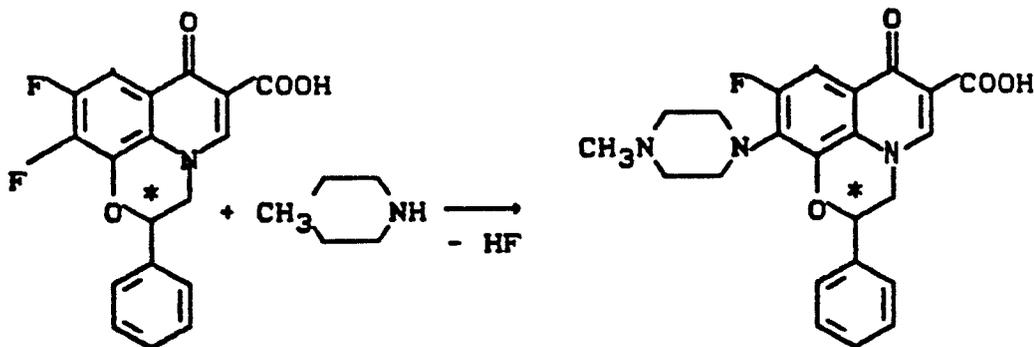
In einer weiteren Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens erhält man erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) auch wenn man enantiomerenreine 10-(1-Piperaziny)chinoloncarbonsäurederivate (n=0) bzw. enantiomerenreine 11-(1-Piperaziny)chinoloncarbonsäurederivate (n=1) der Formel (IV), in welcher der Piperazinyrest an den Kohlenstoffatomen 1-3 fach durch C₁-C₄-Alkyl, 2-Thienyl oder gegebenenfalls substituiertes Cyclohexyl oder Phenyl substituiert sein kann, mit Michael-Acceptoren der Formel (VI),



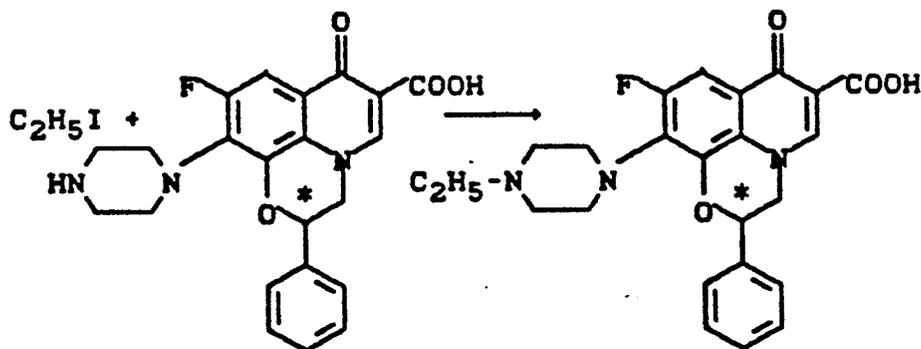
in der

B für CN, CO-R²² oder COOR²³ steht, wobei R²² für Methyl oder Ethyl und R²³ für Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl steht, umgesetzt (Methode C).

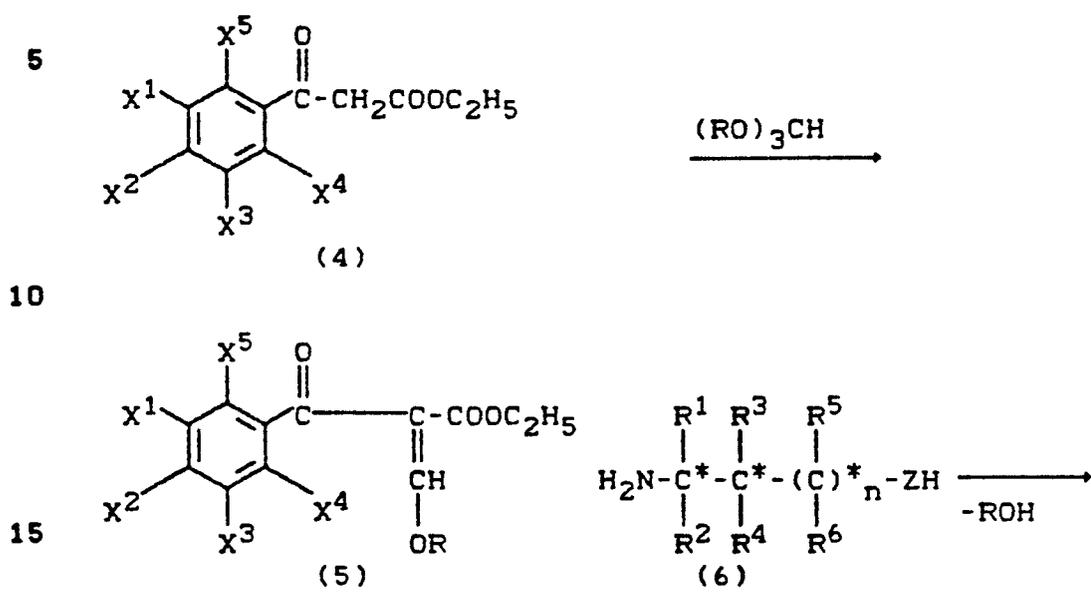
Verwendet man bei der Umsetzung nach Methode A 1-Methylpiperazin und enantiomerenreine 9,10-Difluor-2,3-dihydro-7-oxo-2-phenyl-7H-pyrido [1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Verwendet man bei der Umsetzung nach Methode B Ethyliodid und enantiomerenreine 9-Fluor-2,3-dihydro-7-oxo-2-phenyl-10(1-piperazinyl)-7H-pyrido[1,2,4-de][1,4]benzoxazin-carbonsäure als Ausgangsstoffe so kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:

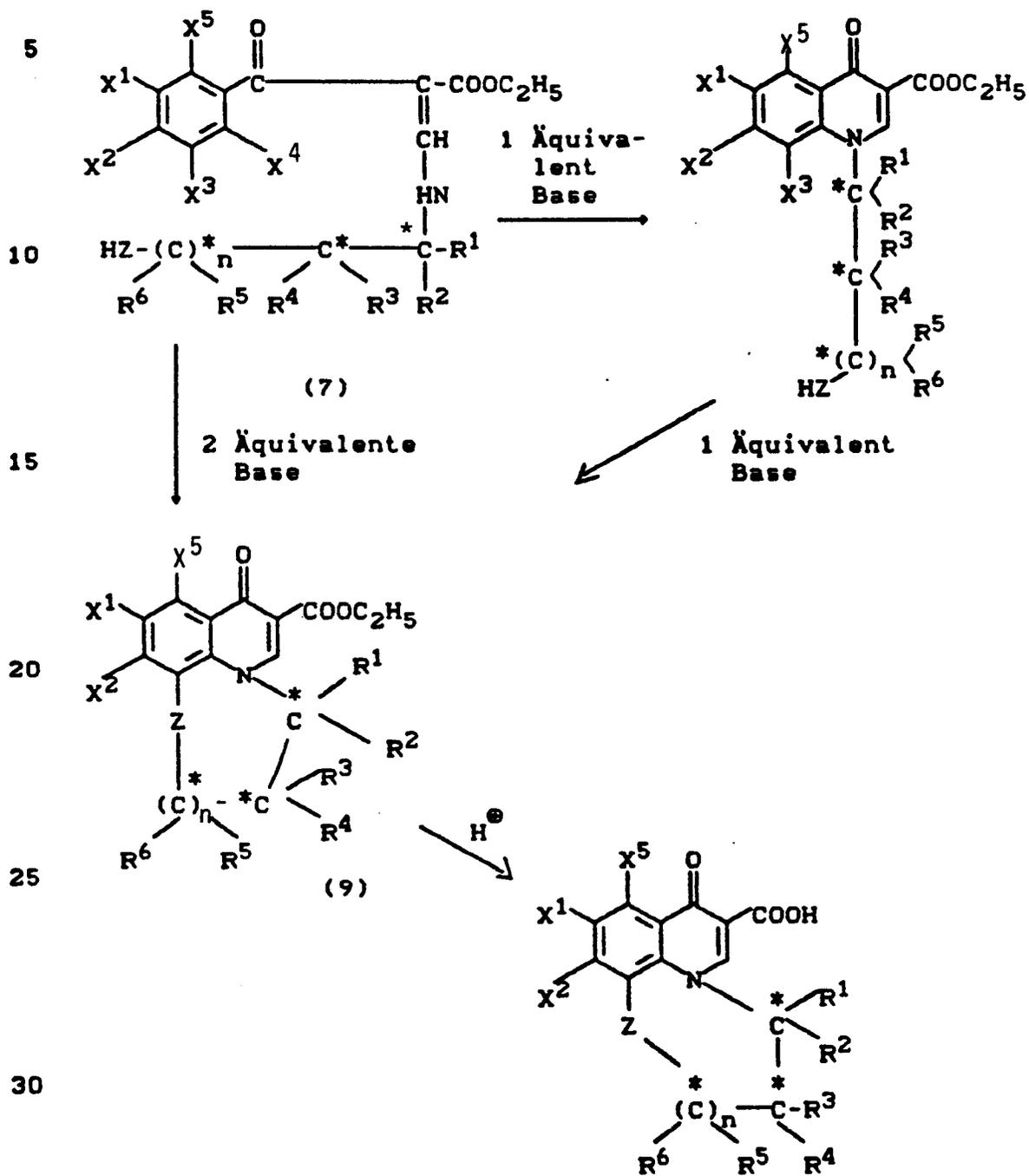


Verwendet man beispielsweise nach Methode C enantiomerenreine 9-Fluor-2,3-dihydro-7-oxo-2-phenyl-10(1-piperazinyl)-7H-pyrido[1,2,3][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure und Methylvinylketon als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:



R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇-n

* gegebenenfalls optisch aktives Zentrum



35 * gegebenenfalls optisch aktives Zentrum

5 Danach wird Malonsäurediethylester (2) in Gegenwart von
Magnesiummethylat mit dem entsprechenden Benzoylfluorid bzw.
-chlorid (1) zum Benzoylmalonester (3) acyliert (Organicum,
3. Auflage 1964, S. 438).

10 Durch partielle Verseifung und Decarboxylierung von (3) in
wäßrigem Medium mit katalytischen Mengen Schwefelsäure oder
p-Toluolsulfonsäure erhält man in guter Ausbeute den Ben-
zoylessigsäureethylester (4), der mit Orthoameisensäure-
triethylester/Acetanhydrid in den 3-Ethoxyacrylsäureethyl-
15 ester (5) übergeht. Die Umsetzung von (5) mit dem entspre-
chenden Amin (6) in einem Lösungsmittel, wie z.B. Methylen-
chlorid, Alkohol, Chloroform, Cyclohexan oder Toluol führt
in leicht exothermer Reaktion zum gewünschten Zwischenprodukt
(7).

20 Die Cyclisierungsreaktionen (7) → (9) bzw. (8) → (9) werden
in einem Temperaturbereich von etwa 60 bis 300°C, bevorzugt
80 bis 180°C durchgeführt.

25 Als Verdünnungsmittel können Dioxan, Dimethylsulfoxid, N-
Methylpyrrolidon, Sulfolan, Hexamethylphosphorsäuretriamid
und bevorzugt N,N-Dimethylformamid verwendet werden.

30 Als Säurebinder kommen für diese Reaktionsstufe Kalium-
tert.-butanolat, Butyl-lithium, Lithiumphenyl, Phenyl-
magnesiumbromid, Natriummethylat, Natriumhydrid, Natrium-
oder Kaliumcarbonat und besonders bevorzugt Kalium- oder
Natrium-fluorid in Betracht.

35

5 Für die Primärcyclisierung (7) → (8) und die Zweitcyclisierung (8) → (9) wird im allgemeinen jeweils ein Äquivalent Base verwendet.

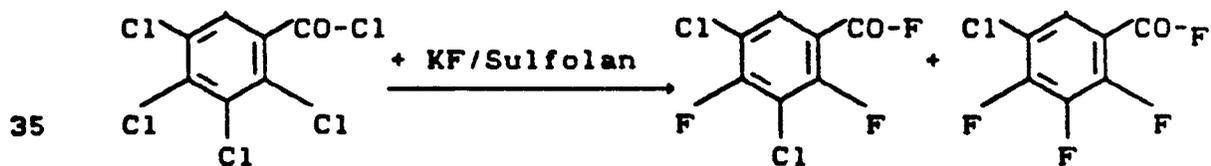
10 Werden beide Cyclisierungsreaktionen in einer "Eintopf-Reaktion" (7) → (9) zusammengefaßt, so müssen 2 Äquivalente der oben angegebenen Basen eingesetzt werden. Es kann vorteilhaft sein, bei den Cyclokondensationen (7) → (9) und (8) → (9) einen Überschuß von ca. 10 Mol-% Base einzusetzen.

15 Die im letzten Schritt erfolgende Hydrolyse der Ester (9) zu den entsprechenden Carbonsäuren können unter den üblichen bekannten sauren oder basischen Bedingungen erfolgen.

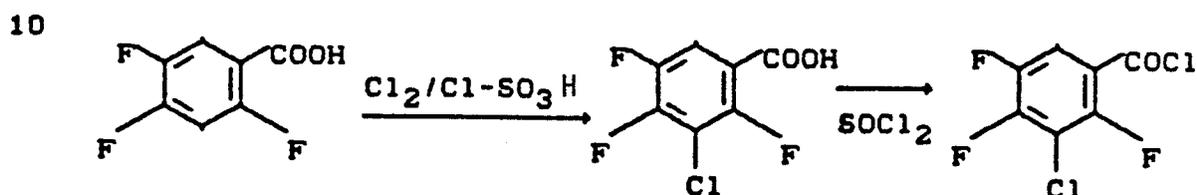
20 Die als Ausgangsstoffe für diesen Syntheseweg verwendeten 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoylchlorid und das Pentafluorbenzoylchlorid sind bekannt.

25 3,5-Dichlor-2,4-difluor-benzoylfluorid (Siedepunkt 97° / 29 mbar; $n_D^{20} = 1,5148$) und 5-Chlor-2,3,4-trifluor-benzoylfluorid (Siedepunkt 66-70° / 20 mbar; $n_D^{20} = 1,4764$) erhält man nebeneinander beim Erhitzen von Tetrachlorbenzoylchlorid mit Kaliumfluorid in Sulfolan auf erhöhte Temperaturen:

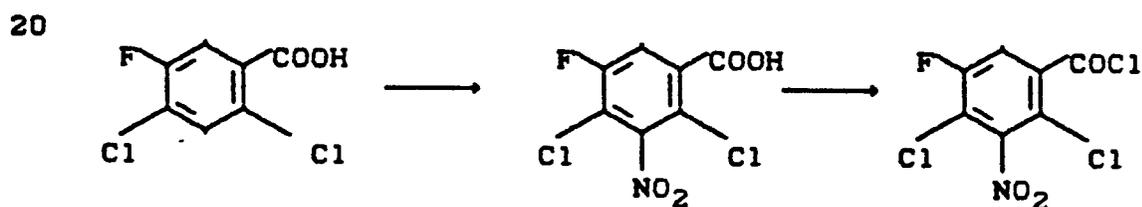
30



5 Die Chlorierung von 2,4,5-Trifluorbenzoesäure in Chlor-sulfonsäure führt zur 3-Chlor-2,4,5-trifluorbenzoesäure, die als Rohprodukt mit Thionylchlorid zum 3-Chlor-2,4,5-trifluorbenzoylchlorid (Siedepunkt 94° / 18 mbar; $n_D^{20} = 1,5164$) umgesetzt wird:



15 Das 2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoylchlorid wird durch Nitrierung der bekannten 2,4-Dichlor-5-fluor-benzoesäure zur 2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoesäure und deren Umsetzung mit Thionylchlorid erhalten.



25 Die als Ausgangsstoffe verwendeten enantiomerenreinen Amine der Formel (6) sind bekannt. Als Beispiele seien genannt:

30 D-2-Amino-butanol, L-2-Amino-butanol, D-2-Amino-3-methyl-butanol, L-2-Amino-3-methyl-butanol, D-2-Amino-3-phenyl-propanol, L-2-Amino-3-phenyl-propanol, D-2-Amino-2-phenyl-ethanol, L-2-Amino-2-phenyl-ethanol, D-1-Amino-2-propanol, L-1-Amino-2-propanol, D-1,2-Diamino-propan, L-1,2-Diamino-propan, L-1,3-Diamino-butan, D-1,3-Diamino-butan.

35

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Amine (III) sind be-
5 kannt oder können nach literaturbekannten Verfahren er-
halten werden [US 4 166 180, J. Med. Chem. 26, 1116
(1983)]. Durch katalytische Hydrierung werden aus den
2-Aryl-piperazinen der entsprechenden 2-Cyclohexyl-pi-
perazine erhalten: z.B.: 2-Cyclohexyl-piperazin (wachs-
10 artig, Schmelzpunkt 71-73°C). Als Beispiele seien ge-
nannt:

Morpholin, Piperidin, Thiomorpholin, Pyrrolidon, Piper-
azin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(2-Hydroxy-
15 ethyl)-piperazin, N-Formylpiperazin, 2-Methylpiperazin,
1,2-Dimethylpiperazin, cis- und trans-2,5-Dimethyl-piper-
azin, 1-Ethylpiperazin, 2-Propylpiperazin, 2-Isopropyl-
piperazin, 2-Isobutylpiperazin, 2-Piperazinon, 1-Methyl-2-
piperazinon, 1-Ethyl-2-piperazinon, 2-Cyclohexyl-pipera-
20 zin, 2-Phenylpiperazin, 2-(4-Chlorphenyl)-piperazin, 2-(4-
Fluorphenyl)-piperazin, 2-(4-Brom-phenyl)-piperazin, 2-(4-
Methylphenyl)-piperazin, 2-(4-Biphenyl)-piperazin, 2-(4-
Methoxyphenyl)-piperazin, 2-(4-Benzyloxyphenyl)-piperazin,
2-(4-Hydroxyphenyl)-piperazin, 2-(4-Nitrophenyl)-
25 piperazin, 2-(3-Nitrophenyl)-piperazin, 2-(4-Piperidino-
phenyl)-piperazin, 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-piperazin, 2-
(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-piperazin, 2-(3,4-dimethoxy-6-
methyl)-piperazin, 2-(2-Thienyl)-piperazin, 3-Amino-
30 pyrrolidin.

35

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel
5 (V) sind bekannt. Als Beispiele seien genannt:

Methyliodid, Methylbromid, Ethyliodid, Ethylbromid, Ethyl-
chlorid, 2-Hydroxyethylchlorid, 3-Hydroxypropylchlorid,
4-Hydroxybutylchlorid, n-Propylbromid, i-Propyliodid, n-
10 Butylbromid, i-Butylbromid, sek.-Butylchlorid, n-Pentyl-
chlorid, 3-Methylbutylchlorid, n-Hexylbromid.

Ameisensäureessigsäureanhydrid, Essigsäureanhydrid, Pro-
pionsäureanhydrid, Acetylchlorid, Chloracetylchlorid,
15 Dichloracetylchlorid, Bromacetylbromid, Buttersäure-
chlorid, 4-Chlorbuttersäurechlorid, Isobuttersäurechlorid,
N-(tert.-Butoxycarbonyl)-glycin-4-nitrophenylester, N-
(tert.-Butoxycarbonyl)-L-alanin-4-nitrophenylester, N-
(tert.-Butoxycarbonyl)-L-leucin-4-nitrophenylester, N-
20 (tert.-Butoxycarbonyl)-L-valin-4-nitrophenylester,
3-Methoxypropionsäurechlorid, Chlorkohlensäuremethyl-
ester, Chlorkohlensäureethylester, Chlorkohlensäure-n-
butylester, Diethylcarbonat, Chlorcyan, Diphenylcarbonat,
Bromcyan, Dimethylcarbaminsäurechlorid, Methansulfon-
25 säurechlorid, Ethansulfonsäurechlorid, Propan-1-sulfon-
säurechlorid, Ameisensäure.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen der Formel
30 (VII) sind bekannt. Als Beispiele seien genannt:

Acrylnitril, Methylvinylketon, Acrylsäuremethylester,
Acrylsäureethylester.

35

5 Die Umsetzung von (II) mit (III) gemäß Methode A wird vor-
zugsweise in einem Verdünnungsmittel wie Dimethylsulfoxid,
N,N-Dimethylformamid, Hexamethyl-phosphorsäuretriamid,
Sulfolan, Wasser, einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-
Propanol, Isopropanol, Glykolmonomethylether oder Pyridin
10 vorgenommen. Ebenso können Gemische dieser Verdünnungsmittel
verwendet werden.

Als Säurebinder können alle üblichen anorganischen und or-
ganischen Säurebindemittel verwendet werden. Hierzu gehö-
ren vorzugsweise die Alkalihydroxide, Alkalicarbonate,
15 organische Amine und Amidine. Als besonders geeignet seien
im einzelnen genannt: Triethylamin, 1,4-Diaza-bicyclo-
[2,2,2]-octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en
(DBU) oder überschüssiges Amin (III).

20 Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Be-
reich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwi-
schen etwa 20 und 200°C, vorzugsweise zwischen 80 und
180°C.

25 Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem
Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei
Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 bar, vorzugsweise
zwischen 1 und 10 bar.

30 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens
setzt man auf 1 Mol der Carbonsäure (II) 1 bis 15 Mol,
vorzugsweise 1 bis 6 Mol des Amins (III) ein.

35

5 Die Umsetzung von (IV) mit (V) wird vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Dioxan, N,N-Dimethylformamid, Hexamethyl-phosphorsäure-trisamid, Sulfolan, Wasser, einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Glykolmonomethylether oder Pyridin
10 vorgenommen. Ebenso können Gemische dieser Verdünnungsmittel verwendet werden.

Als Säurebinder können alle üblichen anorganischen und organischen Säurebindemittel verwendet werden. Hierzu
15 gehören vorzugsweise die Alkalihydroxide, Alkalicarbonate, organische Amine und Amidine. Als besonders geeignet seien im einzelnen genannt: Triethylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan (DABCO) oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU).

20 Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 20 und etwa 180°C, vorzugsweise zwischen 40 und 110°C.

25 Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

30 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens gemäß Methode B setzt man auf 1 Mol der Verbindung (IV) 1 bis 4 Mol, vorzugsweise 1 bis 1,5 Mol, der Verbindung (V) ein.

35

- 5 Die Umsetzung von (IV) mit (VI) (Methode C) wird vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie Dioxan, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, Glykolmonomethylether oder auch in Gemischen dieser Verdünnungsmittel durchgeführt.
- 10 Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 20° C und etwa 150° C, vorzugsweise zwischen 50° C und 100° C.
- 15 Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.
- 20 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens nach Methode C setzt man auf 1 Mol der Verbindung (IV) 1 bis 5 Mol, vorzugsweise 1 bis 2 Mol, der Verbindung (VI) ein.

25 Außerdem den in den Beispielen aufgeführten Verbindungen seien als neue Wirkstoffe im einzelnen genannt:

- 2R-9-Fluor-2-fluormethyl-2,3-dihydro-7-oxo-10(1-pyrrolidinyl)-7H-pyrido[1,2,3]benzoxazin-6-carbonsäure,
2R-9-Chlor-2,3-dihydro-2-hydroxymethyl-10(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure,
30 2R-9-Fluor-2,3-dihydro-2-hydroxymethyl-10(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure,
35

5 2S-9-Fluor-2,3-dihydro-7-oxo-2-phenyl-10-(1-pyrrolidiny)-
7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure,

2S-9-Chlor-2,3-dihydro-7-oxo-2-phenyl-10-(1-pyrrolidiny)-
7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure,

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

15 2R-9-Fluor-2,3-dihydro-2-methyl-3,3-dimethyl-10-(4-methyl-
1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-
6-carbonsäure,

20 3aR, 11aS-6-Fluor-3a,11a-dihydro-8-oxo-5-(1-pyrrolidiny)-
8H-cyclopenta[1,2-b]-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-9-
carbonsäure,

25 3aR, 11aS-6-Chlor-3a,11a-dihydro-8-oxo-5(1-pyrrolidiny)-
8H-cyclopenta[1,2-b]-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-9-
carbonsäure,

3aR, 11aS-6-Fluor-3a, 11a-dihydro-8-oxo-5(3-phenyl-1-
piperazinyl)-8H-cyclopenta[1,2-b]-pyrido[1,2,3-de][1,4]-
benzoxazin-9-carbonsäure,

30 3S-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10(4-methyl-1-pipera-
ziny)-7-oxo-1H, 7H-pyrido[1,2,3-de]-chinoxalin-6-carbon-
säure,

35 3S-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-10(-1-piperazinyl)-
1H,7H-pyrido[1,2,3-de]-chinoxalin-6-carbonsäure,

5 3S-9-Fluor-2,3-dihydro-1,3-dimethyl-10(4-methyl-1-pipera-
zinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-chinoxalin-6-
carbonsäure,

10 3S-9-Fluor-2,3-dihydro-1,3-dimethyl-10(3-methyl-1-pipera-
zinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-chinoxalin-6-
carbonsäure,

15 2R-9-Fluor-2,3-dihydro-1,2-dimethyl-10(4-methyl-1-pipera-
zinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-chinoxalin-6-
carbonsäure,

2R-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10(4-methyl-1-pipera-
zinyl)-7-oxo-2-phenyl-7H-pyrido[1,2,3-de]-chinoxalin-6-
carbonsäure,

20 4S-10-Fluor-2,3-dihydro-4-methyl-11(4-methyl-1-pipera-
zinyl)-8-oxo-4H, 8H-pyrido[1,2,3-ef][1,5]-benzoxazepin-7-
carbonsäure,

25 4S-10-Fluor-2,3-dihydro-4-methyl-11(3-methyl-1-pipera-
zinyl)-8-oxo-4H, 8H-pyrido[1,2,3-ef][1,5]-benzoxazepin-7-
carbonsäure

30 4S-10-Fluor-2,3-dihydro-4-methyl-8-oxo-11(1-pyrrolidinyll)-
4H, 8H-pyrido[1,2,3-ef][1,5]-benzoxazepin-7-carbonsäure,

3R-10-Chlor-2,3-dihydro-3-methyl-11(4-methyl-1-pipera-
zinyl)-8-oxo-4H, 8H-pyrido[1,2,3-ef][1,5]-benzoxazepin-7-
carbonsäure,

35

5 4aR, 12aS-7-fluor-4-a, 12a-dihydro-9-oxo-6(1-piperazinyl)-
9H-cyclohexa[1,2-b]-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-10-
carbonsäure,

10 4aR, 12aS-7-Chlor-4a, 12a-dihydro-9-oxo-6(1-pyrrolidi-
nyl)-9H-cyclohexa[1,2-b]-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxa-
zin-10-carbonsäure,

15 4aR, 12aS-7-Fluor-4a, 12a-dihydro-6-(4-methyl-1-pipera-
zinyl)-9-oxo-9H-cyclohexa-[1,2-b]-pyrido[1,2,3-de][1,4]-
benzoxazin-10-carbonsäure.

20

25

30

35

Beispiel für eine erfindungsgemäße Tablette

5

Jede Tablette enthält:

	Verbindung des Beispiels 4	583,0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	55,0 mg
10	Maisstärke	72,0 mg
	Poly-(1-vinyl-2-pyrrolidon) unlöslich	30,0 mg
	Hochdisperses Siliciumdioxid	5,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>5,0 mg</u>
		750,0 mg

15

Die Lackhülle enthält:

	Poly-(O-hydroxypropyl-O-methyl)- cellulose 15 cp	6,0 mg
20	Macrogol 4000 rec. INN	2,0 mg
	Polyethylenglykol (DAB)	
	Titan-(IV)-oxid	<u>2,0 mg</u>
		10,0 mg

25

Die erfindungsgemäßen enantiomerenreinen Verbindungen zeigen in den üblichen Konzentrationen bessere Wirkungen als die bei gängigen Herstellungsmethoden für 1,8-verbrückte Chinoloncarbonsäuren anfallenden Racemate.

30

Durch geringere Aufwandmengen und die Abwesenheit unwirksamer Enantiomere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen herkömmlichen 1,8-verbrückten Chinoloncarbonsäuren, die als Racemate vorliegen, weit überlegen.

35

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bei geringer
Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum gegen
gram-positive und gram-negative Keime, insbesondere gegen
Enterobacteriaceen; vor allem auch gegen solche, die re-
sistent sind gegen verschiedene Antibiotika, wie z.B.
10 Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside, Sulfonamide,
Tetracycline.

Diese wertvollen Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung
als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Medizin sowie
15 als Stoffe zur Konservierung von anorganischen und organi-
schen Materialien, insbesondere von organischen Materia-
lien aller Art, z.B. Polymeren, Schmiermitteln, Farben,
Fasern, Leder, Papier und Holz, von Lebensmitteln und von
Wasser.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein sehr
breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer
Hilfe können gram-negative und gram-positive Bakterien und
bakterienähnliche Mikroorganismen bekämpft sowie die durch
25 diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, ge-
bessert und/oder geheilt werden.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen
gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie
30 sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie
von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und
Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgeru-
fen werden.

35 Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrän-
kungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die

5 folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Er-
reger verursacht werden:
Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (Staph.
aureus, Staph. epidermidis) und Streptokokken (Strept.
agalactiae, Strept. faecalis, Strept. pneumoniae,
10 Strept. pyogenes); gram-negative Kokken (Neisseria
gonorrhoeae) sowie gram-negative Stäbchen wie Entero-
bacteriaceen, z.B. Escherichia coli, Hämophilus
influenzae, Citrobacter (Citrob. freundii, Citrob.
divernis), Salmonella und Shigella; ferner Klebsiellen
15 (Klebs. pneumoniae, Klebs. oxytoca), Enterobacter (Ent.
aerogenes, Ent. agglomerans), Hafnia, Serratia (Serr.
marcescens), Proteus (Pr. mirabilis, Pr. rettgeri, Pr.
vulgaris), Providencia, Yersinia, sowie die Gattung
Acinetobacter. Darüber hinaus umfaßt das antibakterielle
20 Spektrum die Gattung Pseudomonas (Ps. aeruginosa, Ps.
maltophilia) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B.
Bacteroides fragilis, Vertreter der Gattung Peptococcus,
Peptostreptococcus sowie die Gattung Clostridium; ferner
Mykoplasmen (M. pneumoniae, M. hominis, M. urealyticum)
25 sowie Mykobakterien, z.B. Mycobacterium tuberculosis.

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispiel-
haft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krank-
heiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfek-
30 tionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen Verbin-
dungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können,
seien beispielsweise genannt:

Infektionskrankheiten beim Menschen wie zum Beispiel
35 Otitis, Pharyngitis, Pneumonie, Peritonitis, Pyelonephri-

5 tis, Cystitis, Endocarditis, Systeminfektionen, Bronchitis
 (akut, chronisch), septische Infektionen, Erkrankungen der
 oberen Luftwege, diffuse Panbronchiolitis, pulmonäres
 Emphysem, Dysenterie, Enteritis, Leberabszesse, Urethri-
 tis, Prostatitis, Epididymitis, gastrointestinale Infek-
 tionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, zystische Fibrose,
 10 Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse,
 Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen,
 Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach
 Zahnoperationen, Osteomyelitis, septische Arthritis,
 Cholecystitis, Peritonitis mit Appendicitis, Cholangitis,
 15 intraabdominale Abszesse, Pankreatitis, Sinusitis,
 Mastoiditis, Mastitis, Tonsillitis, Typhus, Meningitis und
 Infektionen des Nervensystems, Salpingitis, Endometritis,
 Genital-Infektionen, Pelveoperitonitis und Augeninfektio-
 nen.

20

Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden. Beispielhaft seien genannt:

25 Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie,
 Salmonellose, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom,
 Mastitis;

Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis,
 Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplas-
 mose, Genitalinfektionen;

30 Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und
 postpuerperale Infektionen, Salmonellose;

Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis,
 Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

35

- 5 Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mycoplasmosen, E. coli-Infektionen, chronische Luftwegserkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.
- 10 Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie zum Beispiel Pasteurella, Brucella, Campylobacter, Listeria,
- 15 Erysipelothrix, Corynebakterien, Borellia, Treponema, Nocardia, Rickettsien, Yersinia, erweitert.
- Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.
- 20
- 25 Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem
- 30 Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer
- 35 ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

- 5 Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.
- 10 Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.
- 15 Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginat,
- 20 Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quaternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetyl-
- 25 alkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.
- 30 Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmitteln enthaltenden, Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intesti-

35

naltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als
5 Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem
oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in
10 mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die
üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Träger-
stoffe enthalten, z.B. Polyethylenglykole, Fette, z.B.
15 Kakaofett und höhere Ester (z.B. C₁₄-Alkohol mit C₁₆-Fett-
säure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den
Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tie-
20 rische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke,
Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone,
Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische
dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die
üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum,
Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Poly-
amidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zu-
sätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlen-
30 wasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirk-
stoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lö-

35

5 sungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethylalko-
hol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Ben-
zylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylen-
glykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaat-
10 öl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl,
Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Poly-
ethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Ge-
mische dieser Stoffe enthalten.

15 Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emul-
sionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorlie-
gen.

20 Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üb-
lichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B.
Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel,
z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensor-
bit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Alu-
miniummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder
Gemische dieser Stoffe enthalten.

25 Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel,
Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbes-
sernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und
Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.

30 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den
oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugs-
weise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vor-
zugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung
vorhanden sein.

35

5 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

10 Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

15 Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen,
20 Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet
25 werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch
30 und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

35

5 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch
in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder
die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa
0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körperge-
10 wicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Ein-
zelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu ver-
abreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfin-
dungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa
1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.
Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosie-
15 rungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art
und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art
und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung
und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum
bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung er-
20 folgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger
als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während
in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge über-
25 schritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforder-
lichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirk-
stoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwis-
sens leicht erfolgen.

30 Die neuen Verbindungen können in den üblichen Konzentra-
tionen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit
Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben wer-
den. Dadurch kann eine Infektion durch gram-negative oder
gram-positive Bakterien verhindert, gebessert und/oder ge-
35

5 heilt werden und dadurch eine Förderung des Wachstums und
eine Verbesserung der Verwertung des Futters erreicht wer-
den.

10 Die nachstehende Tabelle zeigt einen Vergleich der MHK-
Werte von 3S-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10(4-methyl-1-
piperaziny1)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-
carbonsäure mit dem entsprechenden Racemat (Ofloxacin).

15

20

25

30

35

MHK (mcg/ml)				
	E. coli	Beispiel 4	Beispiel 16	Ofloxacin
	4418	0,125	2	0,25
	T 7	0,03	1	0,06
5	A 261	≤ 0,015	0,25	0,03
Klebsiella				
	63	0,06	2	0,125
	57 USA	0,125	4	0,25
	6318	0,125	4	0,25
10	Proteus			
	8175	0,06	4	0,125
	Vulg. 1017	0,06	2	0,125
Providencia				
	12012	0,06	4	0,25
15	Staph.			
	F 422	0,25	16	0,5
	1756	0,25	8	0,5
	133	0,25	8	0,5
Strepto				
20	9790	1	32	2

Le A 24 233

	Beispiel 4	Beispiel 16	Ofloxacin
5			
Pseudomonas			
Walter	1	32	2
Ellsworth	0,25	4	0,5
10			
Agar dilutionstest (Isosensitest-Medium); Denley Multi-			
pointinoculator			

15

20

25

30

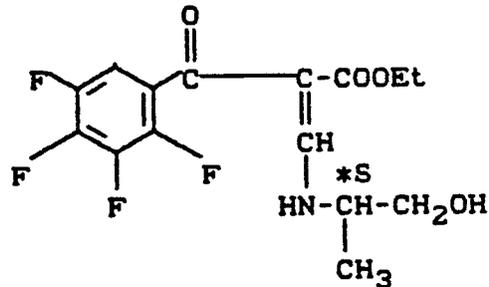
35

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

5

Beispiel 1

10

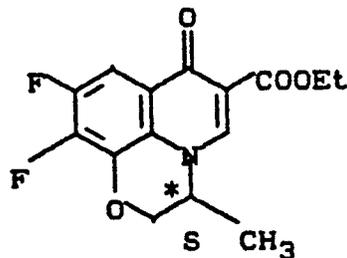


15

8 g 3-Ethoxy-2-(2,3,4,5-tetrafluorbenzoyl)-acrylsäureethyl-
ester werden in 10 ml Ethanol vorgelegt. Unter Eiskühlung
werden 2,1 g S-(+)-2-Aminopropanol in 10 ml EtOH zuge-
tropft. Man läßt 2 Stunden bei RT rühren und engt dann im
Vakuum ein. Es bleiben 9,5 g (Roh) der Titelverbindung
20 zurück.

Beispiel 2

25



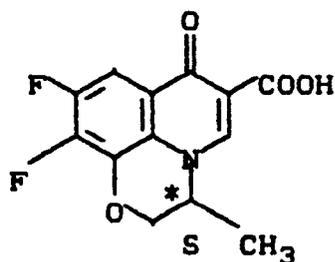
30

9,5 g des Rohproduktes aus Beispiel 1 werden mit 4,3 g
K₂CO₃ in 40 ml DMF 4 Stunden auf 140° C erhitzt. Nach Ab-
kühlen auf Raumtemperatur gibt man Wasser zu und isoliert
den ausgefallenen Feststoff. Ausbeute: 5,7 g 3S-9,10-Di-
35 fluor-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-
6-carbonsäureethylester.
Schmelzpunkt: 238-42° C.

Le A 24 233

Beispiel 3

5



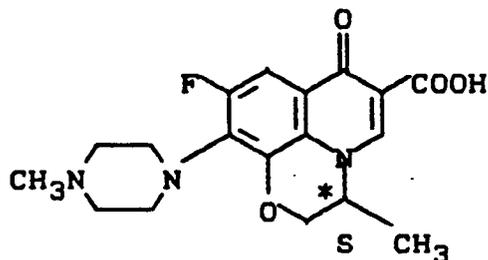
10

5,7 g Produkt aus Beispiel 2 werden zusammen mit 21 ml Essigsäure, 16 ml Wasser und 1,8 ml Schwefelsäure 4 Stunden auf 150° C (Bad) erhitzt. Nach Abkühlen und Wasserbeigabe werden 4,6 g 3S-9,10-Difluor-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure erhalten. Schmelzpunkt: > 300° C.

15

Beispiel 4

20



25

4,6 g Produkt aus Beispiel 3 und 5,1 g N-Methyl-piperazin werden in 50 ml DMSO 2,5 Stunden auf 140° C erhitzt. Danach wird das DMSO im Hochvakuum abgezogen. Den verbleibenden Rückstand kocht man mit EtOH auf und isoliert den ausgefallenen Feststoff. Ausbeute: 2,0 g 3S-9-Fluor-3-methyl-10(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure.

35

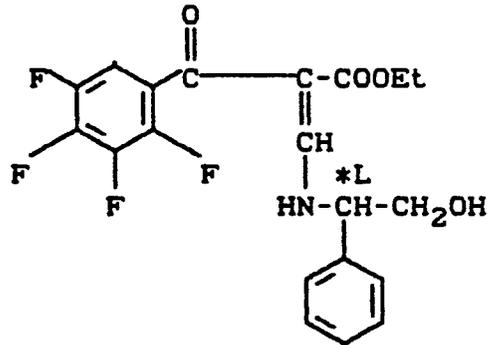
5 Nach Umkristallisation aus DMF hat die Verbindung einen Schmelzpunkt von 298-300° C (Z).

$$[\alpha]_D^{20} = -55,5^\circ \quad (C = 0,18 \text{ in HCl})$$

10 Beispiel 5

10

15



20

6,4 g 3-Ethoxy-2-(2,3,4,5-tetrafluorbenzoyl)-acryl-säure-ethylester werden in 8 ml Ethanol vorgelegt. Unter Kühlung wird eine Lösung von 3 g L(+) α-Phenylglycinol in 15 ml Ethanol zugetropft. Man läßt 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren und engt dann ein.

25

Ausbeute: 9,2 g der Titelverbindung als Öl.

Beispiel 6

30

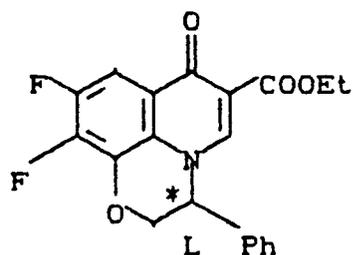
Analog zu Beispiel 5 wird der Ethoxyacrylester mit D(-)α-Phenylglycinol umgesetzt.

Ausbeute: 9,2 g Öl.

35

Beispiel 7

5



10

9,2 g Produkt aus Beispiel 5 werden mit 3,3 g Kaliumcarbonat in 40 ml DMF 4 Stunden auf 140°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und der Feststoff isoliert. Nach dem Trocknen wird mit wenig Methanol verrührt.

15

Ausbeute: 5 g 3L-9,10-Difluor-3-phenyl-7-oxo-7H-pyrido-[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäureethylester
Schmelzpunkt: > 300°C.

20

Beispiel 8

Analog Beispiel 7 werden aus 9,4 g Produkt Beispiel 6 3,3 g 3D-9,10-Difluor-3-phenyl-7-oxo-7H-pyrido-[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäureethylester erhalten.

25

Schmelzpunkt: > 300°C.

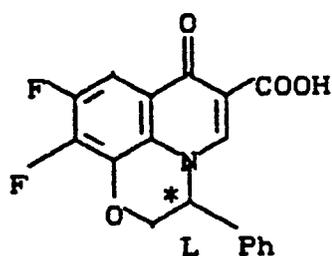
30

35

Beispiel 9

5

10



15

4 g Produkt aus Beispiel 7 werden zusammen mit 13 ml Essigsäure, 12 ml Wasser und 1,2 ml Schwefelsäure 6 Stunden gekocht. Danach gibt man Wasser zu und isoliert den ausgefallenen Feststoff.

Ausbeute: 3,3 g 3L-9,10-Difluor-3-phenyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure

Schmelzpunkt: 181-82° C.

20

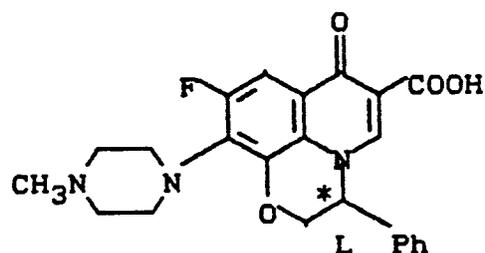
Beispiel 10

25

Analog zu Beispiel 9 werden aus 2,2 g Vorprodukt Beispiel 8 2,0 g 3D-9,10-Difluor-3-Phenyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure erhalten.

Beispiel 11

30



35

2,8 g Produkt aus Beispiel 9 und 4 g N-Methyl-piperazin werden in 25 ml DMSO 2,5 Stunden auf 140° C erhitzt. Danach wird alles Flüchtige im Hochvakuum abdestilliert.

5 Den Rückstand verrührt man mit Wasser und isoliert den anfallenden Feststoff.

Ausbeute: 2,6 g 3L-9-Fluor-10(4-methyl-1-piperazinyl)-3-phenyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure.

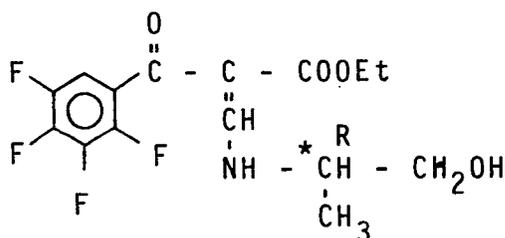
10 Schmelzpunkt: 252-3° (Z).

Beispiel 12

15 Analog zu Beispiel 11 werden aus 1,5 g Vorprodukt Beispiel 10 1,4 g 3D-9-Fluor-10(4-methyl-1-piperazinyl)-3-phenyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure erhalten.

Schmelzpunkt 257° C (Z).

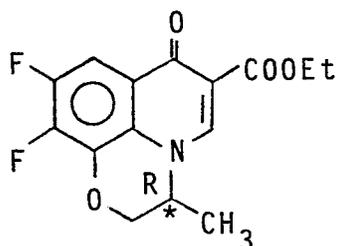
20 Beispiel 13



30 5,76 g 3-Ethoxy-2-(2,3,4,5-tetrafluorbenzoyl)-acrylsäure-ethylester werden in 10 ml Ethanol vorgelegt. Unter Eiskühlung werden 1,5 g R-(-)-2-Amino-propanol in 10 ml Ethanol zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei RT rühren und engt dann im Vakuum ein. Es bleiben 6,8 g (roh) der Titelverbindung zurück.

35

Beispiel 14

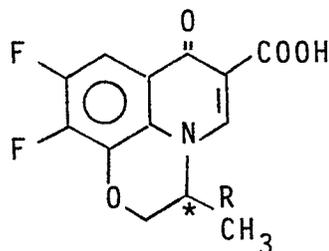


6,8 g des Rohproduktes aus Beispiel 13 werden mit 3 g Kaliumcarbonat in 30 ml DMF 4 Stunden auf 140°C erhitzt.
5 Nach Abkühlen auf RT gibt man Wasser zu und isoliert den ausgefallenen Feststoff.

Ausbeute: 4,2 g 3R-9,10-Difluor-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido-
[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäureethylester.

Schmelzpunkt: 236-238°C.

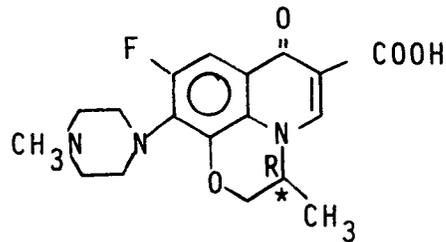
10 Beispiel 15



4,0 g Produkt aus Beispiel 14 werden zusammen mit 15 ml Essigsäure, 11 ml Wasser und 1,3 ml Schwefelsäure 4 Stunden auf 140°C erhitzt. Nach Abkühlen und Wasserzugabe
15 werden 3,5 g 3R-9,10-Difluor-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido-
[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure erhalten.

Schmelzpunkt: >300°C

Beispiel 16



- 3,5 g Produkt aus Beispiel 15 und 3,9 g N-Methylpiperazin werden in 30 ml DMSO 2,5 Stunden auf 140°C erhitzt.
- 5 Danach wird alles Flüchtige im Hochvakuum abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird mit EtOH versetzt. Man isoliert den ausgefallenen Feststoff und kristallisiert aus DMF um.
- 10 Ausbeute: 2,0 g 3R-9-Fluor-3-methyl-10(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure.

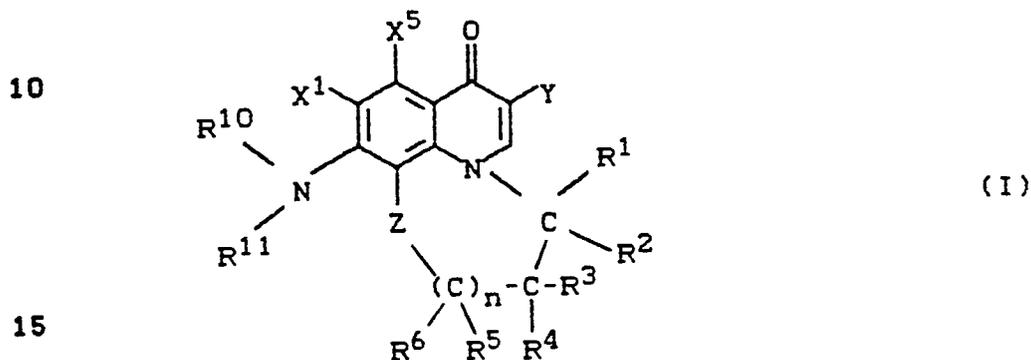
Schmelzpunkt: 295-298°C (Z)

$[\alpha]_D^{20} = + 53,8^\circ$ (C=0,18 in HCl).

Patentansprüche

5

1. Enantiomerenreine 1,8-verbrückte 4-Chinolon-3-carbonsäuren und Derivaten der Formel (I)



in der

20 Y eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe $-COOR^7$ oder eine Säureamidgruppe $-CONR^8R^9$ darstellt, wobei R^7 für C_1-C_4 -Alkyl steht, R^8 und R^9 für Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl stehen, R^9 außerdem gegebenenfalls substituiertes Phenyl sein kann,

25

X^1 für Wasserstoff, Nitro, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogen, bevorzugt Fluor steht,

30

X^5 Wasserstoff, Halogen oder Methyl sein kann,

35

R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der als Ringglied zusätzlich

die Atome oder Gruppen -O-, -S-, -SO-, -SO₂-,

5



|

oder -CO-N-R¹² enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis dreifach durch C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Brom, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino ein- bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclohexyl, 2-Thienyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Amino, Methylamino, Ethylamino, Aminomethyl, Methylaminomethyl und Ethylaminomethyl substituiert sein kann, wobei

10

15

20

25

30

R¹² für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch ein oder zwei Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen für einen Alkylrest, die Cyangruppe, die Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituiert sein kann, eine gegebenenfalls in Phenylrest substituierte Phenylalkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil,

35

Le A 24 233

- 5 einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Chlor oder Fluor ein- oder zweifach substituierten Phenacylrest, einen Oxoalkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, ferner einen Rest COR^{13} oder SO_2R^{14} bedeutet, wobei
- 10 R^{13} Wasserstoff, gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten aus der Reihe Amino, Alkoxycarbonyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Carboxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen
- 15 oder Halogen wie Chlor, Brom, Fluor substituiertes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und
- 20 R^{14} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, und
- 25 Z für Sauerstoff, einen Aminrest NR^{15} steht, wobei R^{15} Wasserstoff, einen gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy, Alkoxy bzw. Alkylmercapto mit 1-3 Kohlenstoffatomen, Aryloxy, Arylthio oder Esterrest mit 1-3 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituierten
- 30 Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls durch Halogen, eine Nitrogruppe, oder Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- bzw. Alkylmercaptogruppe mit jeweils 1-3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest be-
- 35 deutet, sowie ferner einen Acylrest $R^{16}-CO$ -bzw.

5

$R^{17}SO_2-$ darstellt, wobei R^{16} bzw. R^{17} Alkylreste mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituierte Phenylreste darstellen, sowie ein

10



15

-Rest sein kann, wobei die Reste R^{18} bis R^{21} Wasserstoff, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest darstellen

und

20

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^6 für Wasserstoff, eine gegebenenfalls ein-oder mehrfach durch Halogen, insbesondere Chlor oder Fluor, ferner Nitro, Cyano, Hydroxy, Alkoxy, bzw. Alkylmercapto mit 1-3 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituier- te Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Alkyl bzw. Alkoxy bzw. Alkylmercapto mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Aryloxy, Arylthio, Cyano oder einen Esterrest mit 1-3 Kohlenstoff- atomen im Alkoholteil substituierten Phenylrest, Naphthylrest oder heterocyclischen Rest wie z.B. Thiophen-, Furan-, Pyrrol-, Thiazol-, Pyridin- oder Pyrimidin-Rest stehen mit der Maßgabe, daß

35

5 R¹ und R² und/oder R³ und R⁴ und/oder R⁵ und R⁶
verschieden sind, sowie R² mit R³ und/oder R⁴ mit
R⁵ jeweils mit dem Kohlenstoffatomen, an das sie
gebunden sind, einen 3-7 gliedrigen Ring bilden,
der gegebenenfalls durch gegebenenfalls substi-
10 tuierte Alkylreste mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder
gegebenenfalls substituierte Arylreste substi-
tuiert ist und

n = 0 oder 1 bedeutet,

15 und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate,
Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidinium-
salze, sowie ihre Ester.

20 2. Enantiomerenreine 1,8-verbrückte 4-Chinolon-3-carbon-
säuren der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

Y eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe, eine
Estergruppe -COOR⁷ darstellt, wobei R⁷ Methyl
oder Ethyl sein kann,

25

X¹ für Fluor steht,

X⁵ für Wasserstoff steht,

30

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das
sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen
heterocyclischen Ring bilden, der als Ringglied
zusätzlich ein Sauerstoffatom oder die Gruppen

35



 |
 oder -CO-N-R¹² enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis dreifach durch C₁-C₂-Alkyl, Cyclohexyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy, Benzoyloxy, Nitro oder Piperidino substituiertes Phenyl, 2-Thienyl oder Hydroxy substituiert sein kann, wobei R¹² für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxygruppen substituiert sein kann, einen Phenacrylrest, einen Oxoalkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sowie einen Rest COR¹³ steht, wobei R¹³ Wasserstoff oder Alkyl mit ein oder zwei Kohlenstoffatomen bedeutet,

15
20
25 Z für Sauerstoff, einen Aminrest NR¹⁵ steht, wobei R¹⁵ ein Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch Halogen, Methyl oder Nitro substituierten Phenylrest darstellt,

30 und in der bei n=0 bzw. n=1 für R¹ bis R⁶ die in Anspruch 1 angegebenen Definitionen gelten.

35 3. Enantiomerenreine 1,8-verbrückte 4-Chinolon-3-carbonsäuren aus der Gruppe bestehend aus

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

5 2R-9-Chlor-2,3-dihydro-2-hydroxymethyl-10(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure,

10 2R-9-Fluor-2,3-dihydro-2-hydroxymethyl-10(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure,

15 2S-9-Fluor-2,3-dihydro-7-oxo-2-phenyl-10-(1-pyrrolidinyl)-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure,

2S-9-Chlor-2,3-dihydro-7-oxo-2-phenyl-10-(1-pyrrolidinyl)-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure,

20 3S-9-Fluor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure,

25 2R-9-Fluor-2,3-dihydro-2-methyl-3,3-dimethyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure,

30 3aR, 11aS-6-Fluor-3a,11a-dihydro-8-oxo-5-(1-pyrrolidinyl)-8H-cyclopenta[1,2-b]-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-9-carbonsäure,

35 3aR, 11aS-6-Chlor-3a,11a-dihydro-8-oxo-5-(1-pyrrolidinyl)-8H-cyclopenta[1,2-b]-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-9-carbonsäure,

5

3aR, 11aS-6-Fluor-3a, 11a-dihydro-8-oxo-5(3-phenyl-1-piperazinyl)-8H-cyclopenta[1,2-b]-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-9-carbonsäure,

10

3S-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-1H, 7H-pyrido[1,2,3-de]-chinoxalin-6-carbonsäure,

15

3S-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-10(-1-piperazinyl)-1H,7H-pyrido[1,2,3-de]-chinoxalin-6-carbonsäure,

20

3S-9-Fluor-2,3-dihydro-1,3-dimethyl-10(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-chinoxalin-6-carbonsäure,

25

2R-9-Fluor-2,3-dihydro-1,2-dimethyl-10(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-chinoxalin-6-carbonsäure,

30

2R-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2-phenyl-7H-pyrido[1,2,3-de]-chinoxalin-6-carbonsäure,

35

4S-10-Fluor-2,3-dihydro-4-methyl-11(4-methyl-1-piperazinyl)-8-oxo-4H, 8H-pyrido[1,2,3-ef][1,5]-benzoxazepin-7-carbonsäure,

5 4S-10-Fluor-2,3-dihydro-4-methyl-11(3-methyl-1-piperaziny-
zinyl)-8-oxo-4H, 8H-pyrido[1,2,3-ef][1,5]-benzoxazepin-7-carbonsäure

10 4S-10-Fluor-2,3-dihydro-4-methyl-8-oxo-11(1-pyrrolidinyl)-4H, 8H-pyrido[1,2,3-ef][1,5]-benzoxazepin-7-carbonsäure,

15 3R-10-Chlor-2,3-dihydro-3-methyl-11(4-methyl-1-piperaziny-
zinyl)-8-oxo-4H, 8H-pyrido[1,2,3-ef][1,5]-benzoxazepin-7-carbonsäure,

4aR, 12aS-7-Fluor-4-a, 12a-dihydro-9-oxo-6(1-piperaziny-
zinyl)-9H-cyclohexa[1,2-b]-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-10-carbonsäure,

20 4aR, 12aS-7-Chlor-4a, 12a-dihydro-9-oxo-6(1-pyrrolidinyl)-9H-cyclohexa[1,2-b]-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-10-carbonsäure,

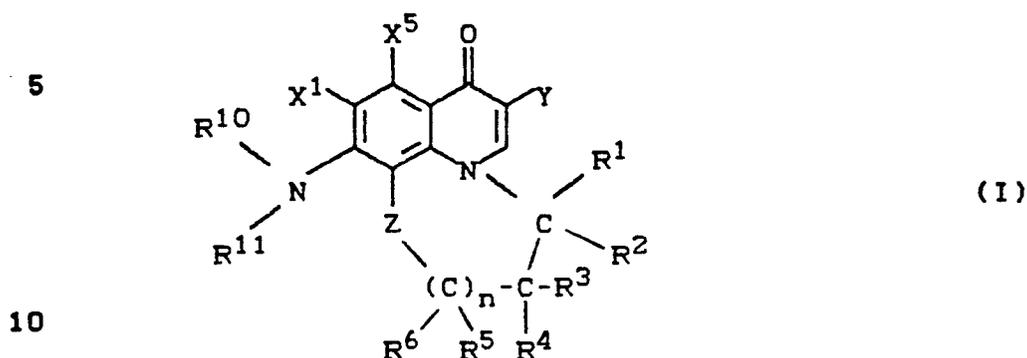
25 4aR, 12aS-7-Fluor-4a, 12a-dihydro-6-(4-methyl-1-piperaziny-
l)-9-oxo-9H-cyclohexa-[1,2-b]-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-10-carbonsäure.

30 4. Enantiomerenreine 1,8-verbrückte 4-Chinolon-3-carbonsäuren bzw. -ester aus der Gruppe bestehend aus

35 3S-9,10-Difluor-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-[1,4]-benzoxacin-6-carbonsäureethylester;

- 5 3S-9,10-Difluor-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-
[1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure;
- 3S-9-Fluor-3-methyl-10(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-
7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure,
- 10 3L-9,10-Difluor-3-phenyl-7-oxo-7H-pyrido-[1,2,3-de]-
[1,4]-benzoxazin-6-carbonsäureethylestr;
- 3D-9,10-Difluor-3-phenyl-7-oxo-7H-pyrido-[1,2,3-de]-
[1,4]-benzoxazin-6-carbonsäureethylester;
- 15 3L-9,10-Difluor-3-phenyl-7-oxo-7H-pyrido-[1,2,3-de]-
[1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure;
- 20 3D-9,10-Difluor-3-phenyl-7-oxo-7H-pyrido-[1,2,3-de]-
[1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure;
- 3L-9-Fluor-10(4methyl-1-piperazinyl)-3-phenyl-7-oxo-
7H-pyrido-[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure
- 25 und
- 3D-9-Fluor-10(4-methyl-1-piperazinyl)-3-phenyl-7-oxo-
7H-pyrido-[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäure.
- 30 5. Enantiomerenreine 1,8-verbrückte 4-Chinolon-3-carbon-
säuren und Derivaten der Formel (I)

35



in der

15 Y eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe $-\text{COOR}^7$ oder eine Säureamidgruppe $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ darstellt, wobei R^7 für $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl steht, R^8 und R^9 für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl stehen, R^9 außerdem gegebenenfalls substituiertes Phenyl sein kann,

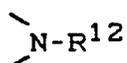
20

X¹ für Wasserstoff, Nitro, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogen, bevorzugt Fluor steht,

25 X⁵ Wasserstoff, Halogen oder Methyl sein kann,

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der als Ringglied zusätzlich die Atome oder Gruppen $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$,

30



35

5 oder -CO-N-R¹² enthalten kann und der gegeben-
nenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis drei-
fach durch C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls durch
Chlor, Fluor, Brom, Methyl, Phenyl, Hydroxy,
10 Methoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino ein-
bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclo-
hexyl, 2-Thienyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3
Kohlenstoffatomen, Amino, Methylamino, Ethyl-
amino, Aminomethyl, Methylaminomethyl und
15 Ethylaminomethyl substituiert sein kann, wobei

R¹² für Wasserstoff, eine verzweigte oder unver-
zweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit
1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls
20 durch ein oder zwei Hydroxy-, Alkoxy-, Alkyl-
amino- oder Dialkylaminogruppen mit 1 bis 3
Kohlenstoffatomen für einen Alkylrest, die
Cyangruppe, die Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis
4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituiert
sein kann, eine gegebenenfalls in Phenylrest
25 substituierte Phenylalkylgruppe mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil,

einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy,
30 Chlor oder Fluor ein- oder zweifach substituier-
ten Phenacylrest, einen Oxoalkylrest mit bis zu
6 Kohlenstoffatomen steht, ferner einen Rest
COR¹³ oder SO₂R¹⁴ bedeutet, wobei

35

- 5 R¹³ Wasserstoff, gegebenenfalls durch 1 oder 2
Substituenten aus der Reihe Amino, Alkoxycarbonyl
mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Carbo-
oxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen
oder Halogen wie Chlor, Brom, Fluor substituier-
tes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1
10 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Koh-
lenstoffatomen, Amino, Alkylamino oder Dialkyl-
amino mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil
und
- 15 R¹⁴ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis
3 Kohlenstoffatomen darstellt, und
- 20 Z für Sauerstoff, einen Aminrest NR¹⁵ steht, wobei
R¹⁵ Wasserstoff, einen gegebenenfalls durch Ha-
logen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy,
Alkoxy bzw. Alkylmercapto mit 1-3 Kohlenstoff-
atomen, Aryloxy, Arylthio oder Esterrest mit 1-3
Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituierten
Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen gege-
25 benenfalls durch Halogen, eine Nitrogruppe, oder
Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen, eine
Alkoxy- bzw. Alkylmercaptogruppe mit jeweils 1-3
Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest be-
deutet, sowie ferner einen Acylrest R¹⁶-CO-bzw.
30 R¹⁷SO₂- darstellt, wobei R¹⁶ bzw. R¹⁷ Alkylreste
mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls
substituierte Phenylreste darstellen, sowie ein
- 35

5



10

-Rest sein kann, wobei die Reste R¹⁸ bis R²¹ Wasserstoff, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest darstellen

und

15

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff, eine gegebenenfalls ein-oder mehrfach durch Halogen, insbesondere Chlor oder Fluor, ferner Nitro, Cyano, Hydroxy, Alkoxy, bzw. Alkylmercapto mit 1-3 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituier-
te Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Alkyl bzw. Alkoxy bzw. Alkylmercapto mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Aryloxy, Arylthio, Cyano oder einen Esterrest mit 1-3 Kohlenstoff-
atomen im Alkoholteil substituierten Phenylrest, Naphthylrest oder heterocyclischen Rest wie z.B. Thiophen-, Furan-, Pyrrol-, Thiazol-, Pyridin- oder Pyrimidin-Rest stehen mit der Maßgabe, daß R¹ und R² und/oder R³ und R⁴ und/oder R⁵ und R⁶ verschieden sind, sowie R² mit R³ und/oder R⁴ mit R⁵ jeweils mit dem Kohlenstoffatomen, an das sie gebunden sind, einen 3-7 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls durch gegebenenfalls substi-

20

25

30

35

5 tuierte Alkylreste mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder
 gegebenenfalls substituierte Arylreste substi-
 tuiert ist und

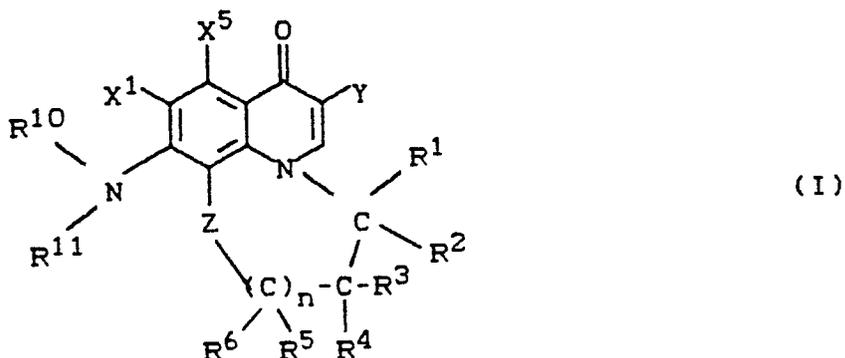
n = 0 oder 1 bedeutet,

10 und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate,
 Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidinium-
 salze, sowie ihre Ester zur Anwendung in einem
 Verfahren zur therapeutischen Behandlung des
 menschlichen oder tierischen Körpers.

15

6. Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen 1,8-
verbrückten 4-Chinolon-3-carbonsäuren und Derivaten
der Formel (I)

20



25

in der

30

Y eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe, eine
Estergruppe -COOR⁷ oder eine Säureamidgruppe
-CONR⁸R⁹ darstellt, wobei R⁷ für C₁-C₄-Alkyl
steht, R⁸ und R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₄-
Alkyl stehen, R⁹ außerdem gegebenenfalls
35 substituiertes Phenyl sein kann,

- 5 X^1 für Wasserstoff, Nitro, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogen, bevorzugt Fluor steht,
- X^5 Wasserstoff, Halogen oder Methyl sein kann,
- 10 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der als Ringglied zusätzlich
- 15 die Atome oder Gruppen -O-, -S-, -SO-, -SO₂-,
- \diagdown N-R¹²
|
- 20 oder -CO-N-R¹² enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis dreifach durch C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Brom, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino ein-
- 25 bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclohexyl, 2-Thienyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Amino, Methylamino, Ethylamino, Aminomethyl, Methylaminomethyl und Ethylaminomethyl substituiert sein kann, wobei
- 30 R^{12} für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch ein oder zwei Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppen mit 1 bis 3
- 35 Kohlenstoffatomen für einen Alkylrest, die

5 Cyangruppe, die Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis
4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituiert
sein kann, eine gegebenenfalls in Phenylrest
substituierte Phenylalkylgruppe mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil,

10 einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy,
Chlor oder Fluor ein- oder zweifach substituier-
ten Phenacrylrest, einen Oxoalkylrest mit bis zu
6 Kohlenstoffatomen steht, ferner einen Rest
COR¹³ oder SO₂R¹⁴ bedeutet, wobei

15 R¹³ Wasserstoff, gegebenenfalls durch 1 oder 2
Substituenten aus der Reihe Amino, Alkoxy-carbonyl
mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Carb-
oxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen
20 oder Halogen wie Chlor, Brom, Fluor substituier-
tes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1
bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Koh-
lenstoffatomen, Amino, Alkylamino oder Dialkyl-
amino mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil
25 und

 R¹⁴ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis
3 Kohlenstoffatomen darstellt, und

30 Z für Sauerstoff, einen Aminrest NR¹⁵ steht, wobei
R¹⁵ Wasserstoff, einen gegebenenfalls durch Ha-
logen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy,
Alkoxy bzw. Alkylmercapto mit 1-3 Kohlenstoff-
atomen, Aryloxy, Arylthio oder Esterrest mit 1-3

35

5 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituierten
Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls durch Halogen, eine Nitrogruppe, oder Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen; eine Alkoxy- bzw. Alkylmercaptogruppe mit jeweils 1-3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest bedeutet, sowie ferner einen Acylrest R^{16} -CO- bzw. $R^{17}SO_2$ - darstellt, wobei R^{16} bzw. R^{17} Alkylreste mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituierte Phenylreste darstellen, sowie ein



20 -Rest sein kann, wobei die Reste R^{18} bis R^{21} Wasserstoff, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest darstellen

25 und

30 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^6 für Wasserstoff, eine gegebenenfalls ein-oder mehrfach durch Halogen, insbesondere Chlor oder Fluor, ferner Nitro, Cyano, Hydroxy, Alkoxy, bzw. Alkylmercapto mit 1-3 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituierte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Alkyl bzw. Alkoxy bzw. Alkylmercapto mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Aryloxy, Arylthio,

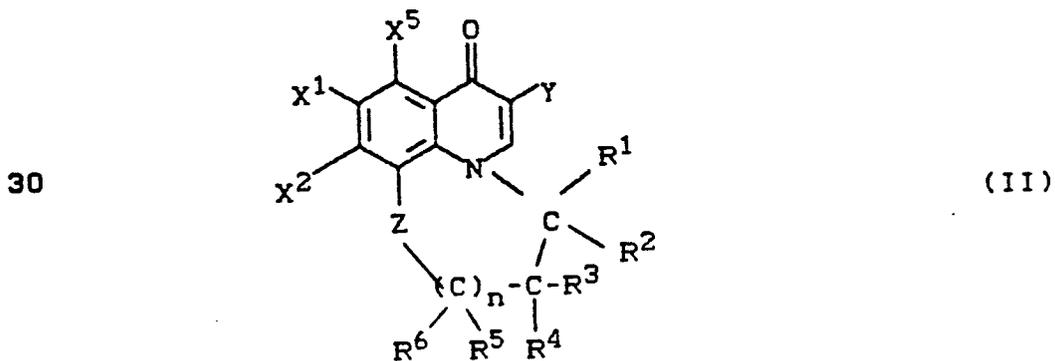
35

5 Cyano oder einen Esterrest mit 1-3 Kohlenstoff-
 atomen im Alkoholteil substituierten Phenylrest,
 Naphthylrest oder heterocyclischen Rest wie z.B.
 Thiophen-, Furan-, Pyrrol-, Thiazol-, Pyridin-
 oder Pyrimidin-Rest stehen mit der Maßgabe, daß
 R¹ und R² und/oder R³ und R⁴ und/oder R⁵ und R⁶
10 verschieden sind, sowie R² mit R³ und/oder R⁴ mit
 R⁵ jeweils mit dem Kohlenstoffatomen, an das sie
 gebunden sind, einen 3-7 gliedrigen Ring bilden,
 der gegebenenfalls durch gegebenenfalls substi-
 tuierte Alkylreste mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder
15 gegebenenfalls substituierte Arylreste substi-
 tuiert ist und

n = 0 oder 1 bedeutet,

20 und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydraten,
 Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidinium-
 salzen, sowie ihren Estern,

25 dadurch gekennzeichnet, daß man Chinoloncarbonsäure-
 derivate der Formel (II)

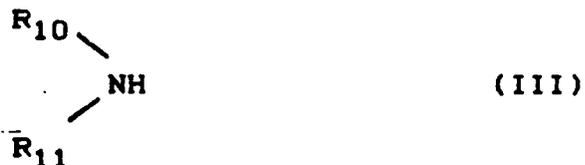


35

5 in der die Reste X^1 , X^5 , R^1 - R^6 , Z , Y sowie n die oben
angegebene Bedeutung haben, sowie X^2 für
Chlor und Fluor steht,

mit Aminen der Formel (III)

10



15

in welcher

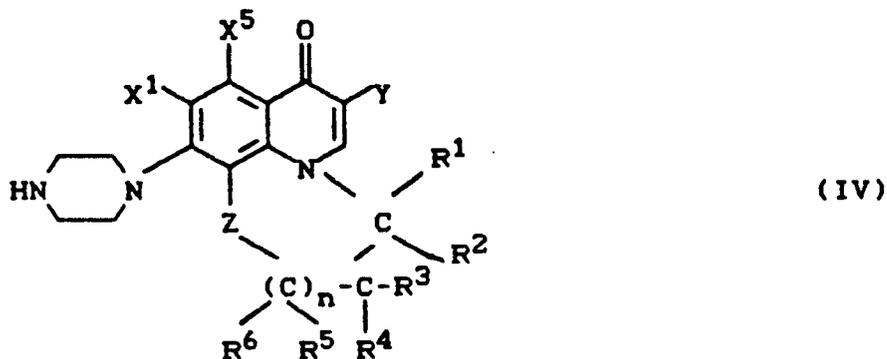
R_{10} und R_{11} die oben angegebene Bedeutung haben,

20

gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindern umgesetzt.

7. Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen 1,8-
verbrückten 4-Chinolon-3-carbonsäuren und Derivaten
der Formel (I) gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeich-
25 net, daß man eine 10-(1-Piperazinyl)-verbindung (bei
 $n=0$) bzw. 11-(1-Piperazinyl)verbindung (bei $n=1$) der
Formel (IV)

30



35

in welcher

5

X^1 , X^5 , R^1 - R^6 , Z und Y sowie n die oben angegebene Bedeutung haben und

10

der Piperazinylnrest an den Kohlenstoffatomen 1-3 fach durch C_1 - C_4 -Alkyl, 2-Thienyl oder gegebenenfalls substituiertes Cyclohexyl oder Phenyl substituiert sein kann mit Verbindungen der Formel (V)



15

in welcher

R^{12} die oben angegebene Bedeutung hat, jedoch nicht Wasserstoff sein kann, und

20

X Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Acyloxy, Ethoxy, Phenoxy, 4-Nitrophenoxy bedeutet,

gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindern umgesetzt.

25

8. Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen 1,8-verbrückten 4-Chinolon-4-carbonsäuren und Derivaten der Formel (I) gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man 10-(1-Piperazinyln)chinoloncarbonsäurederivate ($n=0$) bzw. 11-(1-Piperazinyln)chinoloncarbonsäurederivate ($n=1$) der Formel (IV) nach Anspruch 7, in welcher der Piperazinylnrest an den Kohlenstoffatomen 1-3fach durch C_1 - C_4 -Alkyl, 2-Thienyl oder gegebenenfalls sub-

35

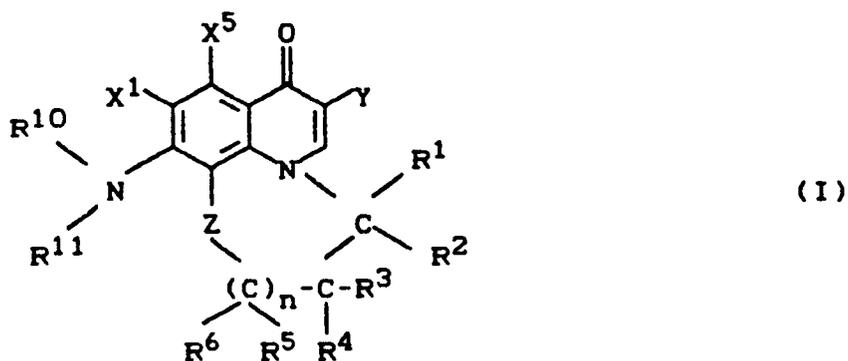
stituiertes Cyclohexyl oder Phenyl substituiert sein
kann, mit Micheal-Acceptoren oder Formel (VI),



in der

B für CN, CO-R²² oder COOR²³ steht, wobei R²² für Methyl oder Ethyl und R²³ für Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl steht, umgesetzt.

9. Arzneimittel, enthaltend enantiomerenreine 1,8-verbrückte 4-Chinolon-3-carbonsäuren und Derivaten der Formel (I)



in der

Y eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe -COOR⁷ oder eine Säureamidgruppe -CONR⁸R⁹ darstellt, wobei R⁷ für C₁-C₄-Alkyl steht, R⁸ und R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen, R⁹ außerdem gegebenenfalls substituiertes Phenyl sein kann,

- 5 X^1 für Wasserstoff, Nitro, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogen, bevorzugt Fluor steht,
- X^5 Wasserstoff, Halogen oder Methyl sein kann,
- 10 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der als Ringglied zusätzlich
- 15 die Atome oder Gruppen -O-, -S-, -SO-, -SO₂-,
- $\begin{array}{c} \diagup \\ N-R^{12} \\ \diagdown \end{array}$
- |
- 20 oder -CO-N-R¹² enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis dreifach durch C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Brom, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino ein-
- 25 bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclohexyl, 2-Thienyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Amino, Methylamino, Ethylamino, Aminomethyl, Methylaminomethyl und Ethylaminomethyl substituiert sein kann, wobei
- 30 R^{12} für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch ein oder zwei Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppen mit 1 bis 3
- 35 Kohlenstoffatomen für einen Alkylrest, die

- 5 Cyangruppe, die Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis
4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituiert
sein kann, eine gegebenenfalls in Phenylrest
substituierte Phenylalkylgruppe mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil,
- 10 einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy,
Chlor oder Fluor ein- oder zweifach substituier-
ten Phenacylrest, einen Oxoalkylrest mit bis zu
6 Kohlenstoffatomen steht, ferner einen Rest
COR¹³ oder SO₂R¹⁴ bedeutet, wobei
- 15 R¹³ Wasserstoff, gegebenenfalls durch 1 oder 2
Substituenten aus der Reihe Amino, Alkoxy-carbonyl
mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Carb-
oxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen
20 oder Halogen wie Chlor, Brom, Fluor substituier-
tes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1
bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Koh-
lenstoffatomen, Amino, Alkylamino oder Dialkyl-
amino mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil
25 und
- R¹⁴ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis
3 Kohlenstoffatomen darstellt, und
- 30 Z für Sauerstoff, einen Aminrest NR¹⁵ steht, wobei
R¹⁵ Wasserstoff, einen gegebenenfalls durch Ha-
logen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy,
Alkoxy bzw. Alkylmercapto mit 1-3 Kohlenstoff-
atomen, Aryloxy, Arylthio oder Esterrest mit 1-3
35 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituierten
Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen gege-

5
 10
 15
 benenfalls durch Halogen, eine Nitrogruppe, oder Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- bzw. Alkylmercaptogruppe mit jeweils 1-3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest bedeutet, sowie ferner einen Acylrest R^{16} -CO- bzw. R^{17} SO₂- darstellt, wobei R^{16} bzw. R^{17} Alkylreste mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituierte Phenylreste darstellen, sowie ein



20
 25
 30
 35
 -Rest sein kann, wobei die Reste R^{18} bis R^{21} Wasserstoff, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest darstellen

und

25
 30
 35
 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 für Wasserstoff, eine gegebenenfalls ein-oder mehrfach durch Halogen, insbesondere Chlor oder Fluor, ferner Nitro, Cyano, Hydroxy, Alkoxy, bzw. Alkylmercapto mit 1-3 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituier- te Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Alkyl bzw. Alkoxy bzw. Alkylmercapto mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Aryloxy, Arylthio, Cyano oder einen Esterrest mit 1-3 Kohlenstoff-

5

10

15

atomen im Alkoholteil substituierten Phenylrest, Naphthylrest oder heterocyclischen Rest wie z.B. Thiophen-, Furan-, Pyrrol-, Thiazol-, Pyridin- oder Pyrimidin-Rest stehen mit der Maßgabe, daß R^1 und R^2 und/oder R^3 und R^4 und/oder R^5 und R^6 verschieden sind, sowie R^2 mit R^3 und/oder R^4 mit R^5 jeweils mit dem Kohlenstoffatomen, an das sie gebunden sind, einen 3-7 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls durch gegebenenfalls substituierte Alkylreste mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituierte Arylreste substituiert ist und

$n = 0$ oder 1 bedeutet,

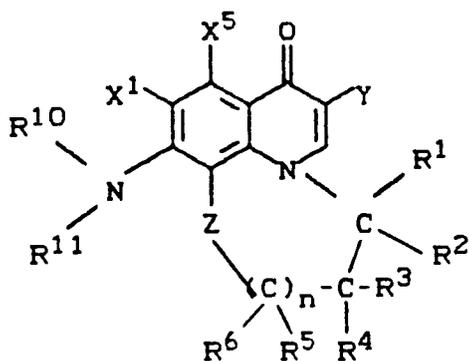
20

und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate, Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze, sowie ihre Ester.

25

10. Verwendung von enantiomerenreinen 1,8-verbrückten 4-Chinolon-3-carbonsäuren und Derivaten der Formel (I)

30



(I)

35

in der

5

Y eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe -COOR⁷ oder eine Säureamidgruppe -CONR⁸R⁹ darstellt, wobei R⁷ für C₁-C₄-Alkyl steht, R⁸ und R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen, R⁹ außerdem gegebenenfalls substituiertes Phenyl sein kann,

10

X¹ für Wasserstoff, Nitro, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogen, bevorzugt Fluor steht,

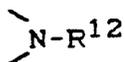
15

X⁵ Wasserstoff, Halogen oder Methyl sein kann,

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der als Ringglied zusätzlich die Atome oder Gruppen -O-, -S-, -SO-, -SO₂-,

20

25



oder -CO-N-R¹² enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis dreifach durch C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Brom, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino ein- bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclohexyl, 2-Thienyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Amino, Methylamino, Ethylamino, Aminomethyl, Methylaminomethyl und

30

35

Ethylaminomethyl substituiert sein kann, wobei

5

R¹² für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch ein oder zwei Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen für einen Alkylrest, die Cyangruppe, die Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituiert sein kann, eine gegebenenfalls in Phenylrest substituierte Phenylalkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil,

10

15

einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Chlor oder Fluor ein- oder zweifach substituierten Phenacrylrest, einen Oxoalkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, ferner einen Rest COR¹³ oder SO₂R¹⁴ bedeutet, wobei

20

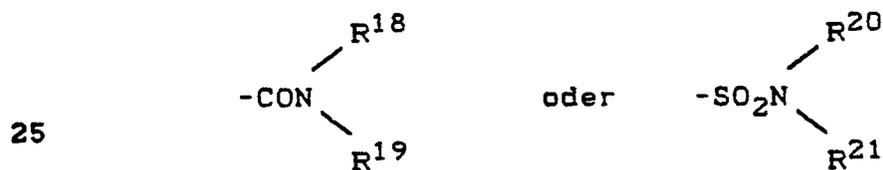
R¹³ Wasserstoff, gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten aus der Reihe Amino, Alkoxycarbonyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Carboxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Halogen wie Chlor, Brom, Fluor substituiertes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und

25

30

35

- 5 R¹⁴ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, und
- 10 Z für Sauerstoff, einen Aminrest NR¹⁵ steht, wobei R¹⁵ Wasserstoff, einen gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy, Alkoxy bzw. Alkylmercapto mit 1-3 Kohlenstoffatomen, Aryloxy, Arylthio oder Esterrest mit 1-3 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituierten Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls durch Halogen, eine Nitrogruppe, oder
- 15 Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- bzw. Alkylmercaptogruppe mit jeweils 1-3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest bedeutet, sowie ferner einen Acylrest R¹⁶-CO-bzw. R¹⁷SO₂- darstellt, wobei R¹⁶ bzw. R¹⁷ Alkylreste mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituierte Phenylreste darstellen, sowie ein
- 20



30 -Rest sein kann, wobei die Reste R¹⁸ bis R²¹ Wasserstoff, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest darstellen

und

35 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff, eine gegebenenfalls ein-oder mehrfach durch Halogen,

5 insbesondere Chlor oder Fluor, ferner Nitro,
Cyano, Hydroxy, Alkoxy, bzw. Alkylmercapto mit
1-3 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituier-
te Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen
gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Alkyl bzw.
10 Alkoxy bzw. Alkylmercapto mit jeweils bis zu 3
Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Aryloxy, Arylthio,
Cyano oder einen Esterrest mit 1-3 Kohlenstoff-
atomen im Alkoholteil substituierten Phenylrest,
Naphthylrest oder heterocyclischen Rest wie z.B.
15 Thiophen-, Furan-, Pyrrol-, Thiazol-, Pyridin-
oder Pyrimidin-Rest stehen mit der Maßgabe, daß
 R^1 und R^2 und/oder R^3 und R^4 und/oder R^5 und R^6
verschieden sind, sowie R^2 mit R^3 und/oder R^4 mit
 R^5 jeweils mit dem Kohlenstoffatomen, an das sie
gebunden sind, einen 3-7 gliedrigen Ring bilden,
20 der gegebenenfalls durch gegebenenfalls substi-
tuierte Alkylreste mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder
gegebenenfalls substituierte Arylreste substi-
tuiert ist und

25 $n = 0$ oder 1 bedeutet,

und deren pharmazeutisch verwendbare Hydraten,
Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidinium-
salzen, sowie ihren Estern zur Herstellung von
30 Arzneimitteln.

35