



(19) **KG** (11) **193** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)<sup>6</sup> **C07D 215/233;**  
**A61K 31/47**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

---

(21) 940135.1

(22) 26.07.1994

(31) 104625/1988; 296984/1988

(32) 27.04.1988; 24.11.1988

(33) JP

(46) 01.04.1997, Бюл. №4, 1997

(71)(73) Дайити Фармасьютикал Ко. ЛТД (JP)

(72) Исао Хаякава, Еити Кимура (JP)

(56) EP №0268053, кл. C07D 471/04, 1988

**(54) Производное N<sub>1</sub>-(1,2-цис-2-галогеноциклопропил)-замещенной пиридон-карбоновой кислоты**

(57) Использование: в медицине в качестве лекарственных средств. Сущность изобретения: продукт - производное N<sub>1</sub>-(1,2-цис-2-галогеноциклопропил)-замещенной пиридон-карбоновой кислоты, где R<sub>1</sub> - аминогруппа, водород, R<sub>2</sub>-пирролидинил, который может быть замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, аминогруппой, азаспиро (2,4)-гептанил, A' = CX<sup>3</sup> или атом азота, X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> - атом галогена, X<sub>3</sub> - атом водорода или галоген. 2 н.з. и 5 з.п. ф-лы, 4 табл.

Настоящее изобретение касается антимикробного соединения, полезного в качестве лекарственного средства для человека и животных, лекарства для рыб, сельскохозяйственного химикалия и антисептиков.

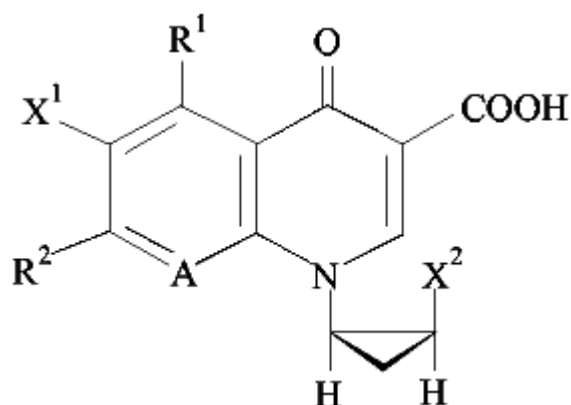
Производные хинолона, которые являются синтетическими противомикробными средствами, имеющие скелет конденсированной пиридонкарбоновой кислоты, известны как потенциальные противомикробные соединения при замещении их 1-положения циклопропиловой группой.

Ближайший аналог предлагаемого технического решения описан в EP №0268053. Описанное в указанном источнике соединение является близким по структуре предлагаемому, поскольку имеет галогенциклопропановый радикал в 1-ом положении хинолонового скелета, однако отличается от предлагаемого соединения заместителем по 7-му положению. По прототипу заместителем в 7-ом положении является пирролидиновое кольцо.

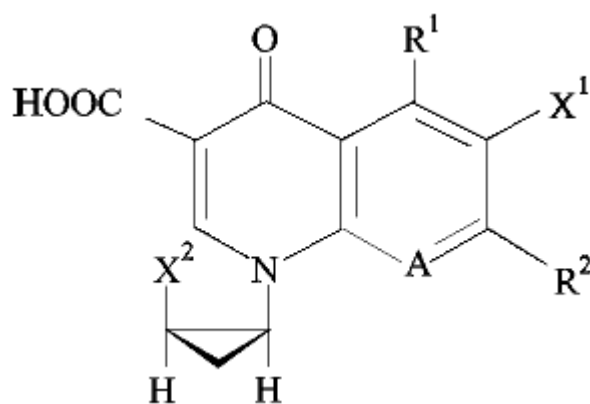
Обнаружено, что замена заместителя в 7-ом положении на аминозамещенный пирролидин приводит к повышению противомикробной активности в отношении к граммпо-

ложительным бактериям, а замена на спиропирролидин обеспечивает снижение токсичности продукта. Кроме того, отличием предлагаемого соединения от прототипа является и то, что по прототипу не оговаривается стереоспецифичность заместителя в положении 1, тогда как предлагаемое соединение представлено и в виде стереоизомеров по галогенциклопропановому радикалу в положении 1.

Производные хинолона, имеющие цис-галоидоциклопропиловую группу, включая и цисфторциклопропиловую группу, в 1-положении, как утверждалось выше, обладают отличными свойствами, касающимися противомикробной активности и надежности. В этих соединениях с заместителем в 7-положении части молекул пиридонкарбоновой кислоты, не проявляющих изомеризма, само галоидоциклопропановое кольцо образует два энантиомера, восходящих к стерическому родству между составляющей пиридонкарбоновую кислоту и атомом галогена по отношению к циклопропановому кольцу, как показано ниже:



и

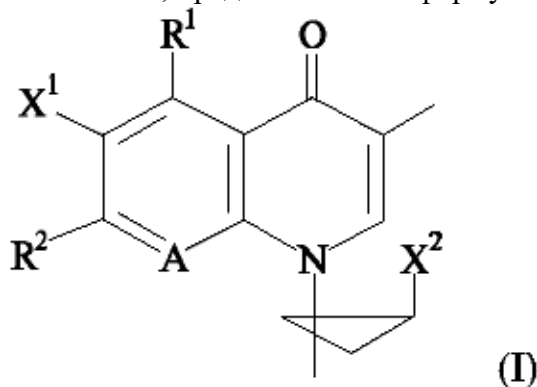


в которых  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $A$ ,  $X^1$  и  $X^2$  будут определены ниже. Эти производные хинолона находят применение в качестве лекарственных средств постольку, поскольку они являются рацематами. С другой стороны, если имеет место изомеризм заместителя в 7-положении части молекулы пиридонкарбоновой кислоты, то такие производные хинолона имеют четыре вида стереоизомеров, включающие диастереомеры и энантиомеры. При получении смеси диастереомеров имеются трудности в определении полезных соединений и применении в качестве лекарственных средств.

В свете изложенной выше ситуации изобретатели предприняли широкие исследования с целью получения отдельного изомера производных. 1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-замещенного хинолона, содержащих диастереомеры и добились успеха в получении каждого энантиомера цис-2- фторциклопропиламина в виде чистого изомера. В результате дальнейших исследований им также удалось синтезировать каждый из изомеров-энантиомеров производного хинолона, которые определяются только пространственной конфигурацией фторциклопропанового кольца, используя упомянутый выше амин как исходное соединение.

Успех в получении изомера 2-фторциклопропиламина, полезного в качестве промежуточного соединения, сделал возможным синтез оптически активного производного хинолона, содержащего отдельный единственный диастереомер, путем взаимодействия с отдельным изомером амина для введения циклической аминогруппы в 7-положение. Каждый из этих диастереомеров проявлял более сильную антимикробную активность в сравнении с соответствующими производными хинолона, замещенными простой циклопропиловой группой, и в дополнение к этому имел высокую безопасность с заметно улучшенной избирательной токсичностью. Настоящее изобретение создано на базе этих находок.

Это изобретение касается производного N<sub>1</sub>-(1,2-цис-2-галогидоцикло-пропил)-замещенной пиридонкарбоновой кислоты, представленного формулой (I):



в которой R<sup>1</sup> обозначает аминогруппу, или атом водорода. R<sup>2</sup> представляет пирролидинил, который может иметь более одного заместителя, выбранного из группы, включающей C<sub>1-6</sub> алкил, аминогруппу, аминозамещенный алкил C<sub>1-6</sub>; азаспиро [2,4] гептанил, который, может иметь заместитель, выбранный из группы, включающей аминогруппу и гидроксильную группу; азаспиро [3,4] октанил, который может иметь в качестве заместителя аминогруппу; или пиперазинил; А обозначает C-X<sup>3</sup> или атом азота; X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup>, которые могут быть одинаковыми или различными, каждый обозначает атом галогена; и X<sup>3</sup> обозначает атом галогена, атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, или алкоксигруппу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода; при условии, что случай, при котором R<sup>1</sup> обозначает атом водорода, а R<sup>2</sup> является пиперазином или 4-алкил-замещенным пиперазиновым остатком, исключается; или его хлористо-водородная соль.

Конкретные соединения формулы I представляют собой: 7-[3-(S)-амино-1-пирролидинил]-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту.

7-[3-(S)-амино-1-пирролидинил]-8-хлор-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту;

7-[7-амино-5-азаспиро[2,4]-гептан-5-ил]-8-хлор-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту;

5-амино-7-[3-(S)-амино-1-пирролидинил]-6,8-дифтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту,

7-[4-(S)-амино-2-(S)-метил-1-пирролидинил] 6-фтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту;

7-[3-(R)-[1-(S)-аминоэтил]-1-пирролидинил]-8-хлор-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту;

7-[4-(S)-амино-2-(S)-метил-1-пирролидинил]-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-8-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту,

5-амино-7-[7-амино-5-азаспиро [2,4] гептан-5-ил]-6,8-дифтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту;

7-[8-амино-6-азаспиро[3,4]октан-6-ил]-8-хлор-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту;

7-[4-амино-3,3-диметил-1-пирролидинил]-8-хлор-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту;

лопропил)-4-оксохиолин-3 - карбоновую кислоту;

7-[4-(S)-амино-2-(S)-метил-1-пирролидинил]-6-фтор-1-(1,2-дифторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновую кислоту;

7-[7-амино-5-азаспиро[2,4]-гептан-5-ил]-8-хлор-6-фтор-1-(1,2-дифторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновую кислоту или соль этих соединений.

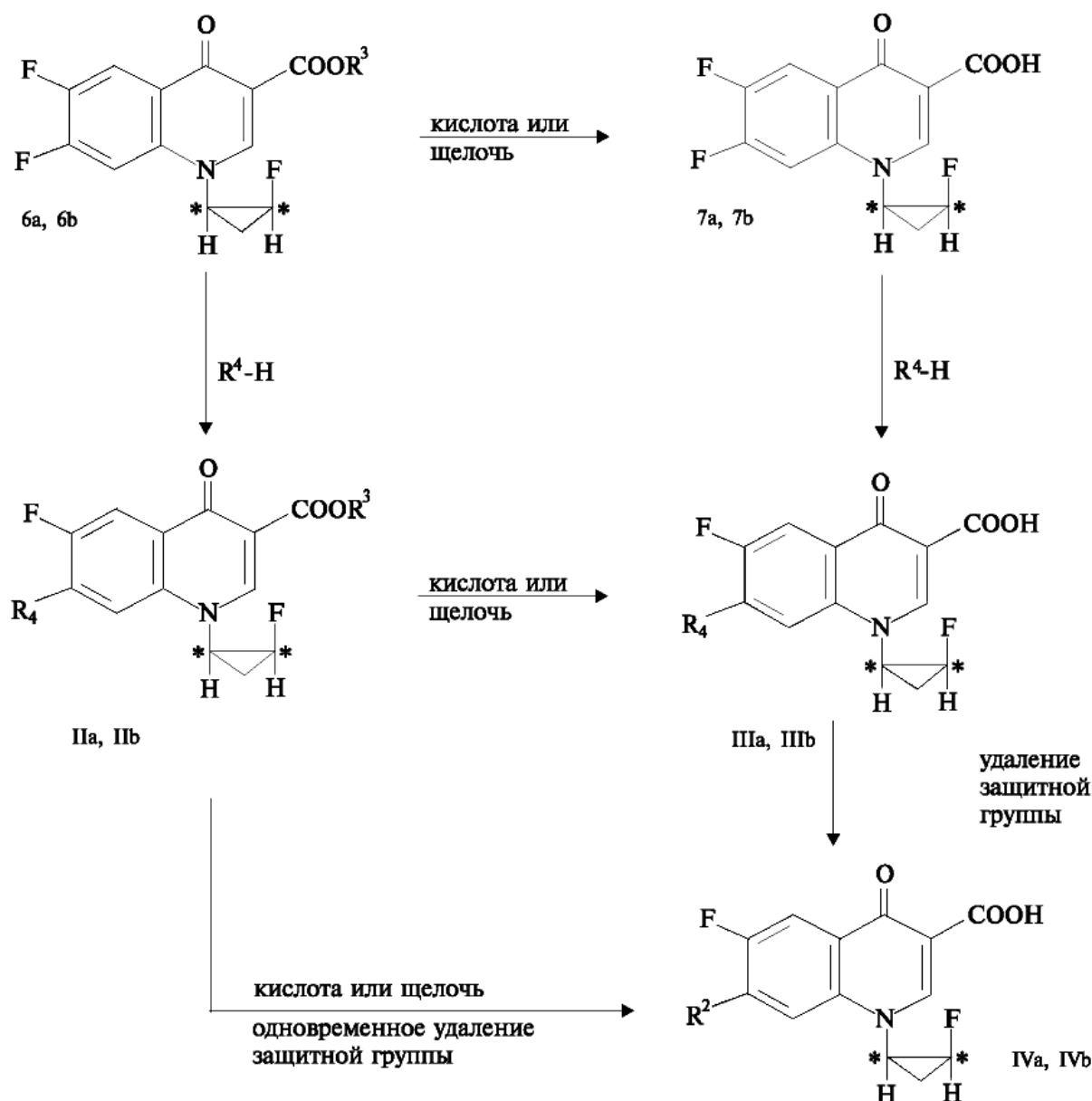
Производные пиридонкарбоновой кислоты согласно настоящему изобретению включают соответствующие свободные кислоты, кислотно-аддитивные соли и соли при карбоксильной группе. Кислотно-аддитивные соли включают соли неорганической кислоты, т.е. гидрохлориды, сульфаты, нитраты, гидробромиды, гидроиодиды и фосфаты, и соли органических кислот, т.е. ацетаты, метан-сульфонаты, бензолсульфонаты, толуол-сульфонаты, цитраты, малеаты, fumarаты и лактаты.

Соли при карбоксильной группе могут быть органическими или неорганическими и включают соли щелочных металлов, т.е. соли лития, соли натрия и соли калия; соли щелочноземельных металлов, т.е. соли магния, и соли кальция; соли аммония, N-метил-глюкаматы и соли трис-(оксиметил)-аминометана.

Некоторые из этих свободных кислот и солей существуют в гидратной форме.

Этерификация части молекулы карбоновой кислоты производных пиридон-карбоновой кислоты формулы (I) дает соединения, полезные в качестве промежуточных соединений для синтеза или пролекарств. Например, сложные алкиловые эфиры, сложные бензиловые эфиры, сложные алкоксикарбонильные эфиры и фениловые эфиры полезны как промежуточные соединения для синтеза. Сложные эфиры, которые легко отщепляются в организме с образованием свободных карбоновых кислот полезны в качестве пролекарств. Примерами таких сложных эфиров являются ацетоксиметилловые эфиры, пивалоилоксиметилловые эфиры, этоксикарбонилоксиэфиры, холиновые эфиры, диметиламиноэтиловые эфиры, 5-индалиловые эфиры, фталидиниловые эфиры 5-инданиловые эфиры, фталидиниловые эфиры и оксоалиловые эфиры (т.е. 5-замещенные-2-оксо-1,3-диоксол-4-илметилловые сложные эфиры и 3-ацетокси-2-оксобутиловые сложные эфиры).

Способ синтеза производных пиридонкарбоновой кислоты формулы (I) представлен ниже на примере получения соединения, в котором  $A = C-H$ ,  $R^1 = H$ ;  $X^1 = X^2 = F$  и  $R^3 = Et$  (этильная группа, в дальнейшем то же):



где R<sup>4</sup> имеет такие же значения, что и R<sup>2</sup> или является циклической аминогруппой, имеющей такое же строение, что и R<sup>2</sup>, но защищенной.

Оптически активный этиловый эфир 1-(1,2-дифтор-циклопропил)-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты (соединение 6a или 6b) гидролизуют в кислых или щелочных условиях с получением производного свободной карбоновой кислоты формулы 7a или 7b. Свободная кислота (7a) или (7b) взаимодействует с циклическим амином R<sup>4</sup>-H с получением желаемого соединения (IIIa) или (IIIb). Если необходимо, то защитную группу удаляют из полученного соединения при подходящих условиях, выбранных в зависимости от защитной группы, и получают желаемое соединение (IVa) или (IVb).

Реакция замещения циклическим амином может быть проведена в растворителе (т.е. диметилсульфоксид, пиридин, ацетонитрил, 3-метокси-бутанол) при температуре от комнатной температуры до 150°C, предпочтительно от 40 до 120°C в течение времени от 0.5 до 5 ч, обычно от 0.5 до 2 ч.

По выбору соединения (6a) или (6b) подвергают взаимодействию с циклическим амином при тех же условиях, что и перечисленные выше, и полученное соединение (IIa) или (IIb) гидролизуют затем в кислотных или щелочных условиях и, если необходимо, удаляют защитную группу, чтобы получить желаемое соединение (IIIa) или (IIIb) или (IVa) или (IVb).

Оптически активный цис-фторциклопропиламин можно синтезировать следующим образом. 2-фторциклопропанкарбоновую кислоту подвергают реакции с (R)-(+)- $\alpha$ -метилбензиламином с получением N-1-(R)-фенилэтил-1,2-цис-2-фторциклопропанкарбоксамида. Реакция может быть проведена в тетрагидрофуране в присутствии N,N-карбонилдимидазола. Реакция может быть также осуществлена в соответствии с процессом использования смешанного ангидрида кислоты, при котором карбоновую кислоту растворяют в апротонном растворителе и подвергают взаимодействию со сложным эфиром галоидоуглеводородной кислоты в присутствии основания при низких температурах и затем взаимодействию с бензиламином для получения карбоксамида. Полученный карбоксамид может быть разделен на каждый энантиомер методом хроматографии.

Апротонный растворитель, используемый в процессе получения смешанного ангидрида кислоты, особенно не ограничен и включает простые эфиры, например, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксипропан; галогенизированные углеводороды, т.е. дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и 1,1,2,2-тетрахлорэтан; ароматические углеводороды, например, бензол, толуол, и ксилол и алифатические углеводороды, например, пентан, гексан, гептан и циклогексан, из них обычно используют тетрагидрофуран или хлороформ.

Воду, содержащуюся в используемом растворителе, обычно удаляют заранее.

Галогеном в сложном эфире галоидоуглеводородной кислоты нормально является атом хлора. Сложный эфир галоидоуглеводородной кислоты включает метиловый, этиловый, 2,2,2-трихлорэтиловый, фениловый, паранитрофениловый и бензиловый эфиры.

Используемое основание может быть либо органическим, либо неорганическим. Неорганическое основание включает гидроокись щелочного металла, карбонаты или кислые карбонаты, т.е. гидроокись лития, гидроокись натрия, гидроокись калия, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия, кислый карбонат натрия и кислый карбонат калия. Органическое основание включает триалкиламины, например, триэтиламин, трипропиламин, трибутиламин, N,N-диизопропилэтиламин; диалкиланилины, например, диэтиланилин и диметиланилин и ароматические соединения, например, N-метилморфолин, пиридин и N,N-диметиламинопиридин.

Разделение карбоксамида на оптические изомеры может быть осуществлено известными методами, такими как хроматография на силикагеле при нормальном давлении или при пониженном давлении, препаративная тонкослойная хроматография и высокопроизводительная жидкостная хроматография. Разделение на оптические изомеры может быть также проведено другими методами разделения, обычно применяемые при этом, такими как перекристаллизация, переосаждение.

Разделенный таким образом оптически активный карбоксамид может быть введен в оптически активную цис-2-фтор-циклопропанкарбоновую кислоту тепловой обработкой в кислых условиях. Реакция может быть проведена растворением карбоксамида, например, в концентрированной хлористоводородной кислоте с последующим нагреванием. Хлористо-водородная кислота может быть заменена серной кислотой или азотной кислотой. Может быть использован растворитель, такой как уксусная кислота и низший спирт.

Полученная карбоновая кислота может быть защищена сразу реакцией Курциуса в присутствии трет-бутанола с получением цис-1-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторциклопропана. Реакция может быть проведена традиционно с использованием дифенилфосфорплазида, но синтез промежуточного азидного соединения не ограничивается этим методом и могут быть применены общие методы синтеза.

Полученное производное оптически активного цис-2-фтор-циклопропиламина может быть далее использовано для получения хинолинового производного, имеющего цис-фторциклопропиловую группу в 1-положении как единственного изомера. Производное хинолона согласно настоящему изобретению затем может быть получено взаимодействием этого изомера с циклическим амином, как описано выше.

Производные пиридонкарбоновой кислоты согласно изобретению проявляют потенциальную противомикробную активность и таким образом могут быть использованы в качестве лечебных средств в медицине и ветеринарии, для лечения рыб, в качестве сельскохозяйственных химикатов и в консервации продуктов питания.

Доза производных пиридонкарбоновой кислоты для использования в лечебных целях составляет от 50 мг до 1.0 г, предпочтительно от 100 мг до 300 мг в день для взрослого человека. Доза для использования в лечебных целях в ветеринарии составляет от 1 мг до 200 мг, предпочтительно от 5 до 100 мг на кг веса тела в день, хотя возможно большее или меньшее варьирование в зависимости от цели введения (терапевтическое или профилактическое использование и так далее), вида и размера животного, вида патогенных организмов и симптомов. Дневная доза, указанная выше, может быть разделена на 2-4 дозы в день. Если необходимо, то дневная доза иногда может отклоняться от указанного интервала.

Производные пиридонкарбоновой кислоты согласно изобретению активны против разнообразных микроорганизмов, вызывающих различные инфекционные заболевания, и могут излечивать или смягчать боли и/или предотвращать болезни, вызванные этими патогенами.

Наглядными примерами бактерий или похожих на бактерий микроорганизмов, против которых производные пиридонкарбоновой кислоты эффективны, являются *Sfaphylococcus* Sp., *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus haemolyticus*, *enterococci*, *Streptococcus pneumoniae*, *Petrostreptococcus* sp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Citobacter* spp., *Slugella* sp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *Piroteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Hemophilus influenzae*, *Acinetobacter* sp., *Campylobacter* sp. и *Chlamidiae*.

Примеры заболеваний, вызванных этими патогенными микроорганизмами, являются: фолликулиты, фурункул, карбункул, рожистое воспаление, флегмона, лимфангит/лимфаденит, гнойное воспаление подушечки пальцев, подкожный абсцесс, гидраденит, шаровидные угри, инфекционная атерома, внутрианальный абсцесс, мастит, поверхностные вторичные инфекции после травмы, ожоговая или хирургическая травма, фаринголарингит, острый бронхит, тонзиллит, хронический бронхит, бронхоэктаз, диффузный панбронхиолит, вторичные инфекции после хронических респираторных заболеваний, пневмония, гидронефрит, киста, простатит, эпидидимит, гонококковый уретрит, негонококковый уретрит, холецистит, холангит, бактериальная дизентерия, энтерит, аднексит, внутриматочная инфекция, бартолинит, блефарит, ячмень, дакриоцистит, тарзаденит, изъязвление роговицы, воспаление среднего уха, синусит, парадентит, эндокардит, заражение крови, менингит и кожные инфекции.

Примеры подверженных воздействию микроорганизмов, вызывающих инфекционные болезни у животных, включая заболевания домашней птицы, включают такие микроорганизмы, как *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Pasteurella* sp., *Caemophilus* sp., *Bordetella* sp., *Staphylococcus* sp. и *Mycoplasma* sp.

Конкретные примеры ветеринарных заболеваний, вызванных этими микроорганизмами, включают коли-бактериоз, заболевание цыплят, птичий паратиф, холеру домашней птицы, инфекционный ринит, стафилококковые инфекции, микоплазменные инфекции; болезни крупного рогатого скота, такие как коли-бактериоз, сальмонеллез, заражение крови, микоплазменные болезни, инфекционная плевропневмония коров и мастит коров; инфекционные болезни свиней, такие как коли-бактериоз, сальмонеллез, геморрагическая септицемия, гемофильная инфекция, атрофический ринит, эксудативный эпидермит и микоплазменные болезни; инфекционные болезни собак, такие как заражение бактериями, относящимися к кишечной группе, сальмонеллез, геморрагическая септицемия, пиометра и цистит; инфекционные болезни кошек, такие как геморрагический плеврит, цистит, хронический ринит, гемофильная инфекция, диарея котят, и микоплазменные болезни.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть приготовлено в виде

противомикробных препаратов в подходящей дозной форме в соответствии с путем введения, выбранным при традиционных методах приготовления лекарственных препаратов. Дозная форма для перорального введения включает таблетки, порошки, гранулы, капсулы, растворы, сиропы, эликсиры и масляные или водные суспензии. Инъекции могут содержать в дополнение к активному ингредиенту стабилизаторы, антисептики и повышающие растворимость агенты. Раствор, который может содержать такие наполнители, помещают в контейнер и далее раствор может быть подвергнут лиофилизации или подобному воздействию для получения твердых препаратов, которые могут быть растворены перед использованием. Контейнер может содержать либо разовую дозу, или несколько доз.

Дозированная форма для наружного употребления включает растворы, суспензии, эмульсии, мази, гели, кремы, лосьоны и аэрозоли.

При приготовлении твердых препаратов активный ингредиент может быть смешан с подходяще выбранными фармацевтически приемлемыми носителями, такими как наполнители, добавками, связующими, диспергирующими средствами, ускорителями растворения, смачивающими агентами и смазками.

Жидкие препараты включают растворы, суспензии и эмульсии. Они могут содержать наполнители, такие как стабилизаторы суспензии и эмульгаторы.

Соединение согласно изобретению может быть введено животным через рот либо как таковое или в смеси с кормом, или его раствор может быть введен непосредственно или смешан с питьевой водой или кормом. Соединение может быть введено также и не перорально, а, например, инъекцией. Соединение согласно изобретению может быть приготовлено в качестве препаратов для животных, таких как порошки, мелкие гранулы, растворяющиеся порошки, сиропы, растворы и инъекции в соответствии с обычными методами приготовления лекарственных форм. Ссылочные примеры описывают синтез оптически активных скелетов из оптически активной цис-2-фторциклопропанкарбоновой кислоты.

Противомикробную активность оптически активных соединений, полученных в примерах, оценивали стандартным методом, установленным Nippon Karakevigoho Jakkaï и результаты выражены в единицах минимальной ингибирующей концентрации (МИК, микрограмм/мл) и представлены в таблицах 1 и 2 ниже.

Используемыми сравнительными соединениями являются: Европатент №0268053: ципрофлаксаин (CPFX) и метилци-профлоксаин (Me-CPFX). (В данной ссылке, хотя и описан этилципрофлоксаин, Me-CPFX используют вместо него);

Европатент №0153163: соединение примера 44 (№44) и соединение примера 46 (№46);

Европатент №0132845: соединение примера 1 данной ссылки.

Из прилагаемых сравнительных данных можно видеть, что:

(1) CPFX и Me-CPFX Европатента №0268053 являются более лучшими в отношении противобактериальной активности против грамположительных бактерий.

(2) Соединение примера 44 и соединение примера 46 Европатента №0153163 являются более лучшими в отношении противобактериальной активности против Ser или Ps.

(3) Соединение (пример 1) Европатента №0132845 является более лучшим в отношении противобактериальной активности против грамположительной бактерии.

С другой стороны, соединения в соответствии с настоящим изобретением, в частности, соединения 13а, 13в, 18а, 18в, 26вв и 56в, проявляют высокую противобактериальную активность.

Как указывалось ранее, структурный признак соединения в соответствии с настоящим изобретением заключается в наличии 1,2-цис-2-фторциклопропила в качестве заместителя в положении 1. Доказано, что, согласно структурному признаку, соединение настоящего изобретения, кроме сильной антимикробной активности, обладает слабой цитотоксичностью и, следовательно, имеет другое замечательное и неожиданное свойство, о



котором не говорится и не предполагается в ссылке.

Известно, что хинолоны подавляют гиразу ДНК бактерий так же, как и топоизомеразу II. Обнаружено также, что сила подавления топоизомеразы II и сила цитотоксичности сопоставимы и что хинолоны, обладающие большой силой подавления топоизомеразы II, имеют сильную цитотоксичность.

Считается, что хинолоны демонстрируют свою антимикробную активность на основе их избирательной цитотоксичности и, с этой точки зрения, специалистам данной области может быть ясно, что соединение с меньшей цитотоксичностью более желательно для медицины.

Как показано в приведенной ниже таблице 3, сила ингибирования топоизомеразы II соединения 26вв (ДИ - 6859) составляет не менее, чем 1600 мкг/мл в ИК<sub>50</sub>, тогда как сила ингибирования соединения (ДИ- 6668), которое имеет тот же заместитель и позиция 1 которого представлена просто циклопропильной группой, составляет 434 мкг/мл, то есть налицо почти четырехкратная разница. Более того, в соединении, где 2-аминопирролидин является заместителем в позиции 7, сила подавления составляет 973 или 729 мкг/мл с фторциклопропиловой группой в положении 1, тогда как сила подавления соединения с циклопропильной группой в положении 1 равна 230 мкг/мл, что составляет разницу в 3.2 - 4.2 раза. Очевидно также, что избирательность СРFX ниже по сравнению с соединением изобретения. Следовательно, соединение настоящего изобретения отличается слабой цитотоксичностью в отличие от самого близкого соединения ссылки, само собой разумеется, что эти замечательные свойства обусловлены заместителем в положении 1.

Теперь настоящее изобретение иллюстрируется более детально с помощью следующих ниже примеров и ссылочных примеров.

#### Ссылочный пример 1.

N-/1-(R)-фенилэтил/-1,2-дис-2- фторциклопропанкарбоксамид, соединение (2а, 2в):

#### 1-1. Карбонилдимидазольный метод.

Один грамм цис-2-фторциклопропанкарбоновой кислоты растворяют в 30 мл тетрагидрофурана и к раствору добавляли 1.78 г N,N-карбонилдимидазола и смесь перемешивали при комнатной температуре один час. К раствору добавляли 1.45 г (R)-(+)- $\alpha$ -метилбензиламина и перемешивание продолжали два часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток экстрагировали хлороформом. Экстракт последовательно промывали водным раствором 10 %-й лимонной кислоты и водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Из остаточного маслянистого вязкого вещества выделяли каждый стереоизомер методом высокопроизводительной жидкостной хроматографии при условиях, указанных ниже. Каждый изомер перекристаллизовывали из диизопропилового эфира для получения целевого соединения (2а) или (2в), указанного в названии примера.

Условия проведения жидкостной хроматографии высокого давления: колонка-нуклеосил 50-5 (20 мм внутренний диаметр и длина 250 мм) (Senshu Pack SSC Silica, 182-JN поставлена Senshu Kayaku);

растворитель: смесь этилацетата и тетрагидрофурана в отношении 9:1 по объему; скорость потока: 9.0 мл/мин; время удерживания: 11 мин для соединения (2а), 13 мин для соединения (2в).

Соединение (2а): точка плавления 108°C.

Элементный анализ для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub> FNO:

вычислено: C 69.55; H 6.81; N 6.76 (%);

найдено: C 69.31; H 7.01; N 6.65 (%).

$\alpha/\alpha_d$ : +61.96° (с = 0.965, хлороформ);

ЯМР-спектр на <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  млн.доли: 1.50 (3H, д, J = 7 Гц), 1.50 - 1.96 (1H, м), 4.68 (1H, дм, J=64 Гц), 5.14 (1H, м), 7.40 (5H, с).

Физико-химические свойства соединения (2в):

точка плавления: 102°C;

элементный анализ для  $C_{12}H_{14}FNO$ ;  
вычислено; С 69.55; Н 6.81; N 6.76 (%);  
найдено: С 69.45; Н 6.86; N 6.70 (%);

$[\alpha]_D^{25} +143.61^\circ$  (с = 0.830, хлороформ);

$^1H$ -ЯМР (СДCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мл.доли: 0.98 - 1.34 (2H, м), 1.52 (3H, д, J=7 Гц), 1.64 - 1.96 (1H, м), 4.58 (1H, дм, J= 6 Гц), 5.24 (1H, м), 7.40 (5H, м).

1-2. Метод смешанного ангидрида.

В 50 мл тетрагидрофурана растворяли 4.19 г 2-фторциклопропанкарбоновой кислоты (смесь цис-транс-изомеров) и 4.07 г триэтиламина и раствор охлаждали до  $-10^\circ C$ . К этому раствору добавляли 4.73 г этилового эфира хлормуравьиной кислоты в 20 мл тетрагидрофурана и смесь перемешивали 10 мин. К раствору добавляли по каплям раствор 4.88 г (R)-(+)- $\alpha$ -метилбензиламина в 30 мл тетрагидрофурана при этой температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и экстрагировали бензолом. Экстракт последовательно промывали водным раствором 10 %-й лимонной кислоты, 1 н. водным раствором гидроксида натрия и водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и оставшееся бледно-желтое маслянистое вещество очищали на колонке силикагеля хроматографическим методом, используя смесь растворителей бензол-этилацетат в качестве элюента и получали каждое из целевых соединений (2а) и (2 в).

Ссылочный пример 2.

(+)-цис-2-фторциклопропан-карбоновая кислота (3а).

В 15 мл концентрированной хлористоводородной кислоты растворяли 530 мг амидного соединения формулы (2А), полученного по примеру для ссылки 1, и раствор нагревали при  $100 - 110^\circ C$  пять часов при помешивании. К реакционной смеси добавляли 20 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом. Затем экстракт экстрагировали водным раствором кислого карбоната натрия, и водный экстракт промывали этилацетатом. Концентрированной хлористоводородной кислотой устанавливали рН водного экстракта 5.0 и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель удаляли при пониженном давлении для получения целевого соединения формулы (3а) в виде бледно-желтого масла.

$[\alpha]_D^{25} -23.13^\circ$  (с = 1.020, хлороформ);

$^1H$ -ЯМР спектр (СДCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мл.доли: 1.0 - 1.42 (1H, м), 1.60 - 2.10 (2H, м), 4.82 (1H, дм, J=65 Гц), 12/0 (1H, с).

Ссылочный пример 3.

(-)-цис-2-фторциклопропан-карбоновая кислота формулы (3в).

В 30 мл концентрированной хлористоводородной кислоты растворяли 1.65 г амидного соединения формулы (2 в), полученного по ссылочному примеру 1, и раствор нагревали при  $100 - 110^\circ C$  пять часов при помешивании, рН реакционной смеси поддерживали между 8.0 и 9.0 кислым карбонатом натрия и затем промывали хлороформом. Концентрированной хлористоводородной кислотой устанавливали рН водного слоя 4.0 и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении и получали целевое соединение (3в) в виде бледно-желтого масла.

$[\alpha]_D^{25} +21.56^\circ$  (с = 1.113, хлороформ).

$^1H$ -ЯМР спектр (СДCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мл.доли: 1.0 - 1.42 (1H, м), 1.56-1.98 (2H, м), 4.76 (1H, дм, J = 66 Гц), 11.32 (1H, с).

Ссылочный пример 4.

(+)-цис-1-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-фторциклопропан, соединение формулы (4а).

В 5 мл трет-бутанола растворяли 200 мг карбоновой кислоты формулы (3а), полученной в ссылочном примере 2, 603 мг дифенилфосфолизида и 203 мг триэтиламина и раствор нагревали с обратным холодильником 4.5 часа. После удаления растворителя

при пониженном давлении остаток экстрагировали хлороформом. Экстракт последовательно промывали 10 %-м водным раствором лимонной кислоты, 2 %-м водным раствором гидроокиси натрия и водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток подвергали хроматографии на колонке силикагеля, используя хлороформ в качестве элюента, и получали целевое соединение (4а) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления 73°C:  $[\alpha]_D^{25}$ : +65.75° (с = 0.610, хлороформ); <sup>1</sup>H-ЯМР спектр (СДCl<sub>3</sub>) δ мл. доли: 0.6 - 1.3 (2Н, м), 1.46 (9Н, с), 2.48 - 2.74 (1Н, м), 4.62 (1Н, дм, J = 65 Гц), 4.6 - 5.1 (1Н, широкий сигнал).

Ссылочный пример 5.

(-)-цис-1 -(трет-Бутоксикарбониламино)-2-фторциклопропан, соединение формулы (4 в).

6 мл трет-бутанола добавляли 265 мг карбоновой кислоты формулы (3 в), полученной в ссылочном примере 3, 800 мг дифенил-фосфорилазида и 270 мг триэтиламина. Раствор оставляли для взаимодействия и обрабатывали таким же образом, что и в ссылочном примере 4: и получали целевое соединение (4 в).

Точка плавления : 63°C

$[\alpha]_D^{25}$ : -60.27° (с = 0.740) хлороформ).

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр (СДCl<sub>3</sub>) δ млн. доли: 0.66 - 1.3 (2Н, м), 1.46 (9с), 2.48 - 2.74 (1Н, м), 4.58 (1Н, дм, J = 65 Гц), 4.6 - 5.1 (1Н, широкий сигнал).

Ссылочный пример 6.

(-)-Этиловый эфир 2-(1.1-цис-2-фторциклопропан-1 -ил)-аминометилен/-3-оксо-(2,4,5-трифторфенил)-пропионовой кислоты, соединение формулы (5а).

Этиловый эфир 2,4,5-трифторбензоилуксусной кислоты (234 мг), 2 мл этилового эфира орто-муравьиной кислоты и 4 мл уксусного ангидрида смешивали, и смесь нагревали при 110 - 120°C два часа при помешивании. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток растворяли в 10 мл дихлорметана.

Соединение (4а), полученное в ссылочном примере 4, (167 мг) и 5 мл трифторуксусной кислоты смешивали, и смесь перемешивали при комнатной температуре 20 мин и концентрировали досуха при пониженном давлении (полученный трифторацетат амина использовали без очистки). Остаток растворяли в 10 мл дихлорметана и охлаждали до -10°C. В раствор по каплям добавляли раствор 230 мг триэтиламина в 10 мл трихлорметана. После добавления по каплям приготовленного выше дихлорметанового раствора в смесь, ее оставляли на ночь при перемешивании при комнатной температуре. Растворитель выпаривали досуха при пониженном давлении, и остаток подвергали хроматографии на колонке силикагеля, используя смешанный растворитель бензол-этилацетат в отношении 2:1 по объему в качестве элюента. Из элюента после удаления растворителя получали желтое маслянистое вещество. Продукт перекристаллизовывали из смеси диизопропиловый эфир-н-гексан и получали целевое соединение, указанное в названии примера (соединение 5а) в виде бесцветных кристаллов. Точка плавления 69 - 70°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -10.29° (с = 1.088, хлороформ).

Ссылочный пример 7.

(+)-Этиловый эфир 2-/(1,2-цис-фторциклопропан-1-ил)-аминометилен/-3-оксо-3-(2,4,5-трифторфенил)-пропионовой кислоты, соединение формулы (5в).

Этиловый эфир 2,4,5-трифторбензоилуксусной кислоты (337 мг), 2 мл этилового эфира ортомуравьиной кислоты и 4: мл уксусного ангидрида смешивали, и смесь нагревали при 110-120°C два часа при перемешивании. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток растворяли в 10 мл дихлорметана.

Соединение формулы (4в), полученное в ссылочном примере 5, (240 мг) и 5 мл трифторуксусной кислоты смешивали, и смесь перемешивали при комнатной температуре один час с последующим концентрированием при пониженном давлении (трифторацетат амина использовали без очистки). Остаток растворяли в 10 мл дихлорэтана, и раствор

охлаждали до -10°C. В него по каплям добавляли раствор 230 мг триэтиламина в 10 мл дихлорметана с последующим оставлением смеси на ночь при перемешивании при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток подвергали хроматографии на колонке силикагеля, используя смешанный растворитель бензолэтилацетат в отношении 2:1 по объему в качестве элюента. После удаления растворителя из элюента получали желтое маслянистое вещество. Перекристаллизация из смеси диизопропиловый эфир-н-гексан давали целевое соединение (5в) в виде бесцветных кристаллов. Точка плавления 69-70°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : +12.09 (с = 0.645, хлороформ).

Ссылочный пример 8.

(+)-6,7-Дифтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилах, соединение формулы (6а).

В 15 мл безводного диоксана растворяли 180 мг соединения (5а), полученного в ссылочном примере 6, и 200 мг 60 % гидрида натрия добавляли в раствор с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение двух дней. Реакционную смесь добавляли к 10 % водному раствору лимонной кислоты с последующим концентрированием при пониженном давлении. Остаток экстрагировали хлороформом, и экстракт сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле с использованием смеси бензол-этилацетат в отношении 1:2 по объему в качестве проявляющего растворителя и получали целевое соединение (6а) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 231 - 232°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : +27.20° (с = 0.610, хлороформ).

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ млн.доли: 1.20 (3H, т, J = 7 Гц), 1.6 - 1.9 (2H, м), 3.28 - 3.56 (1H, м), 4.42 (2H, кв, J = 7 Гц), 5.11 (1H, д, J = 6 Гц), 7.60 (1H, дд, J = 11 и 7 Гц), 8.28 (1H, дд, J = 10 Гц и 11 Гц), 8.58 (1H, с).

Ссылочный пример 9.

(-)-Этиловый эфир 6,7-дифтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, соединение формулы (6в).

В 15 мл безводного диоксана растворяли 267 мг соединения (5в), полученного в ссылочном примере 7, и туда добавляли 200 мг 60 %-го гидрида натрия и смесь перемешивали при комнатной температуре два дня. Реакционную смесь добавляли к 10 % водному раствору лимонной кислоты с последующим концентрированием при пониженном давлении. Остаток экстрагировали хлороформом и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле с использованием смеси бензолэтилацетат в отношении 1:2 по объему в качестве проявляющего растворителя и получали целевое соединение формулы (6в) в виде бесцветных кристаллов. Точка плавления 226 - 227°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -31.36° (с = 0.610, хлороформ).

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ млн.доли: 1.22 (3H, т, J = 7 Гц), 1.5 - 1.9 (2H, м), 3.26 - 3.52 (1H, м), 4.40 - (2H, кв, J = 7 Гц), 5.10 (1H, дм, J = 63 Гц), 7.58 (1H, дд, J = 11 Гц и 7 Гц), 8.26 (1H, дд, J = 10 Гц и 7.00 Гц), 8.26 (1H, дд, J = 10 Гц и 11 Гц), 8.55 (1H, с).

Ссылочный пример 10.

(+)-6,7-Дифтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, соединение(7а).

В 15 мл концентрированной хлористоводородной кислоты растворяли 106 мг сложного эфира (соединение формулы 6а), полученного как описано в ссылочном примере 8, и раствор нагревали при 100-110°C два часа при помешивании. К реакционной смеси добавляли 15 мл воды, выпавший осадок собирали фильтрацией и получали целевое соединение (7а) в виде бесцветных кристаллов. Точка плавления 265 - 270°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : +3.66° (с = 0.383, уксусная кислота).

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ млн.доли: 1.75 - 1.95 (2H, м), 3.58 (1H, м), 5.18 (1H, дм, J = 64 Гц), 7.82 (1H, дд, J = 12 Гц и 7 Гц), 8.37 (1H, дд, J = 18 и 8 Гц), 8.94 (1H, с).

Ссылочный пример 11.

(-)-6.7-Дифтор-1-(1.2-цис-2- фторциклопропил) -4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, соединение (7в).

В 10 мл концентрированной хлористоводородной кислоты растворяли 150 мг сложного эфира формулы (6в), полученного по ссылочному примеру 9, и раствор нагревали при 110°C два часа при помешивании. К реакционной смеси добавляли 20 мл воды и смесь экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из этанола и получали целевое соединение формулы (7в) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления 261-264°C.

/α<sub>D</sub>: -4.08 (с = 0.343, уксусная кислота).

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ млн.доли; 1.75 - 1.95 (2H, м), 3.58 (1H, м), 5.18 (1H, дм, J = 64 Гц), 7.82 (1H, дд, J = 12 Гц и 8 Гц), 8.94 (1H, с).

Пример 1.

7-/3-(S)-трет-Бутоксикарбо-ниламино-1-пирролидинил/-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, соединение формулы (8а).

70 мг карбоновой кислоты (соединение 7а), полученной в ссылочном примере 10, 150 мг (S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-пирролидина, 200 мг триэтиламина и 20 мл ацетонитрила смешивали и смесь нагревали с обратным холодильником 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли 10 %-й водный раствор лимонной кислоты с последующим экстрагированием хлороформом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата и получали целевое соединение, указанное в названии примера (соединение 8а) в виде желтых кристаллов. Точка плавления 236 - 239°C.

/α<sub>D</sub>: +1.0° (с = 0.200, хлороформ).

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мл. доли: 1.2 - 1.7 (2H, м), 1.46 (9H, с), 1.7 - 1.9 (1H, м), 2.0 - 2.36 (1H, м), 3.3 - 4.0 (5H, м), 4.2 - 4.4 (1H, м), 5.06 (1H, дм, J = 68 Гц), 6.68 (1H, д, J = 7 Гц), 7.84 (1H, д, J = 14 Гц), 8.46 (1H, с).

Пример 2.

7-/3-(S) -трет-Бутокси-карбониламино-1-пирролидинил/-6-фтор-1 -(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4- дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (соединение 8в).

112 мг карбоновой кислоты, полученной по примеру для ссылки II (соединение формулы 7в), 200 мг (S)-3-(трет-бутоксикарбоксиламино)-пирролидина, 220 мг триэтиламина и 15 мл ацетонитрила смешивали и смесь нагревали с обратным холодильником 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли 10 %-й водный раствор лимонной кислоты с последующей экстракцией хлороформом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата и получали целевое соединение, указанное в названии примера (соединение 8в) в виде желтых кристаллов. Точка плавления: 242 - 245°C.

/α<sub>D</sub>: - 4.0° (с = 0.448, хлороформ).

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ млн.доли: 1.0 - 1.7 (2H, м), 1.40 (9H, с), 1.68 - 1.8 (1H, м), 1.9 - 2.1 (1H, м), 3.3 - 3.9 (5H, м), 4.2 - 4.5 (1H, м), 5.00 (1H, дм, J = 68 Гц), 6.58 (1H, д, J = 7 Гц), 7.72 (1H, д, J = 14 Гц), 8.32 (1H, с).

Пример 3.

7-/3-(S)-Амино-1-пирролидинил/-6-фтор-1 -(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, (соединение формулы 9а).

В 10 мл трифторуксусной кислоты растворяли 80 мг карбоновой кислоты (соединение 8а), полученной по примеру 1. После перемешивания в течение 20 мин реакционную

смесь выпаривали при пониженном давлении досуха. К остатку добавляли 5 мл воды и затем добавляли 1 н. водный раствор гидроокиси натрия для растворения остатка. С помощью хлористоводородной кислоты (1 н. HCl) устанавливали pH водного слоя 7.5 с последующим экстрагированием хлороформом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Перекристаллизацией остатка из этанола получали целевое соединение, указанное в названии примера, в виде бесцветных кристаллов, Точка плавления 248-252°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -31.35° (с = 0.370, в водном растворе 1 н. NaOH).

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мл. доли: 1.52 - 1.68 (2H, м), 1.68 - 1.80 (1H, м), 2.05 - 2.15 (1H, м), 3.13 - 3.22 (1H, м), 3.25 - 3.45 (2H, м), 3.45 - 3.65 (3H, м), 5.12 (1H, дм. J = 65 Гц), 6.58 (1H, д, J = 7 Гц), 7.58 (1H, д, J = 14 Гц), 8.29 (1H, с).

#### Пример 4.

7-/3 -(S)-Амино-1-пирролидинил/-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил) -4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (соединение формулы 9в).

В 10 мл трифторуксусной кислоты добавляли 80 мг карбоновой кислоты (соединение 8в), полученной по примеру 2. После перемешивания в течение 20 мин реакцию смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. К остатку добавляли 5 мл воды и далее добавляли 1 н. водный раствор гидроокиси натрия для растворения остатка. pH водного слоя устанавливали 7.5 посредством 1 н. хлористоводородной кислоты и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Перекристаллизацией остатка из этанола получали целевое соединение (9в) в виде бесцветных кристаллов. Точка плавления 236 - 240°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : +23.72° (с = 0.413, 1 н. водный раствор NaOH).

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мл. доли: 1.55 - 1.69 (2H, м), 1.69 - 1.77 (1H, м), 2.07 - 2.15 (1H, м), 3.15 - 3.22 (1H, м), 3.37 - 3.47 (2H, м), 3.52 - 3.58 (2H, м), 3.58 - 3.66 (1H, м.), 5.13 (1H, дм, J = 65 Гц), 6.62 (1H, д, J = 7 Гц), 7.61 (1H, д, J = 14 Гц), 8.30 (1H, с).

#### Ссылочный пример 12.

(-)-Этиловый эфир 2-/(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-амино/-метилеи/-3 -оксо-(3-хлор-2,4,5-трифторфенил)-пропионовой кислоты (соединение формулы 10а).

Смешивали 1.5 г этилового эфира 3-хлор-2,4,5-трифторбензоил-уксусной кислоты, 6 мл этилового эфира ортомуравьиной кислоты и 10 мл уксусного ангидрида и смесь нагревали при 110-120°C полтора часа при помешивании. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, и остаток растворяли в 5 мл дихлорметана.

7 мл трифторуксусной кислоты охлаждали льдом и в ней растворяли 480 мг (+)-цис-1-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторциклопропана (соединение 4а). Раствор перемешивали при комнатной температуре 20 мин с последующим выпариванием досуха при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 10 мл дихлорметана и туда добавляли 3 мл триэтиламина при охлаждении льдом. После перемешивания в течение 20 мин приготовленный выше дихлорметановый раствор добавляли к первому раствору, и смесь перемешивали один час. Реакционную смесь промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь растворителя бензол-этилацетат в отношении 5:1 по объему. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток промывали диизопропиловым эфиром и получали 620 мг целевого соединения, указанного в названии примера (соединение формулы 10а).

Точка плавления 98 - 100°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -6.66°C (с = 0.998, хлороформ).

Элементный анализ для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_4\text{NO}$ :

вычислено: С 49.26; Н 3.31; N 3.83 (%);

найдено: С 49.39; Н 3.22; N 3.86 (%).

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мл.доли: 0.95, 1.08 (3H, 1:2.5, каждый т, J = 7 Гц), 1.0 - 1.5 (2H, м), 2.8 - 3.15 (1H, м), 4.03, 4.07 (2H, 1:2.5, каждый дв, J = 7 Гц), 4.78 (1H, дм, J = 65

Гц), 7.13 (1H, ддд, J = 5.9, 8.6 и 9.5 Гц), 8.20, 8.25 (1H, 1:2.5, каждый д, J = 14 Гц).

Ссылочный пример 13.

(+)-2-/(1,2-цис-2-фтор-1 -циклопропил) -амино/-метилеи/-3-оксо-3-(3-хлор-2,4,5-трифторфенил)-пропионат (10в).

Смешивали 1.5 г этилового эфира 3-хлор - 2,4,5-трифторбензоил-уксусной кислоты, 6 мл этилового эфира ортомуравьиной кислоты и 10 мл уксусного ангидрида и смесь нагревали при 110 - 120°C полтора часа при помешивании. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, и остаток растворяли в 10 мл дихлорметана.

10 мл трифторуксусной кислоты охлаждали льдом и в ней растворяли 1.12 г (-)-цис-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторциклопропана (соединение 4в). После перемешивания в течение 20 мин при комнатной температуре смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 20 мл дихлорметана и в суспензию добавляли 2.0 г триэтиламина при охлаждении льдом. Затем к ней добавляли приготовленный ранее дихлорметановый раствор с последующим перемешиванием один час. Реакционную смесь промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь растворителей бензол-этилацетат в отношении 4:1 по объему. Растворитель элюента удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали смесью диизопропиловый эфир-гексан и получали целевое соединение, указанное в названии примера (соединение формулы 10в) (1.74 г) в виде кристаллов.

Точка плавления: 99 - 100°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : +6.70° (с = 0.895, хлороформ).

Элементный анализ для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>:

вычислено: С 49.26; Н 3.31; N 3.38 (%);

найдеио: С 49.41; Н 3.60; N 4.06 (%).

Спектр 1H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ мл. доли: 0.95, 1.08 (3H, 1:2.5 каждый т, J = 7 Гц), 1.0-1.5 (2H, м), 2.8 - 3.15 (1H, м), 4.03, 4.07 (2H, 1:2.5, каждый кв, J = 7 Гц), 4.78 (1H, дм, J = 65 Гц), 7.13 (1H, дм, J = 5.9, 8.6 и 9.5 Гц), 8.20, 8.25 (1H, 1:2.5 каждый дублет, J = 14. Гц).

Ссылочный пример 14.

(+)-Этиловый эфир 8-хлор-6,7-дифтор-1 -(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4- дигидрохиолии-3 –карбоиовой кислоты (соединение формулы IIa).

В 7 мл безводного диоксана растворяли 620 мг соединения (10а), полученного в ссылочном примере 12, и к раствору добавляли 80 мг 60 %-го гидроида натрия с последующим перемешиванием при комнатной температуре один час. К реакционной смеси добавляли этилацетат, и смесь последовательно промывали 10 %-м водным раствором лимонной кислоты и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали н-гексаном и получали 551 мг целевого соединения, указанного в названии примера (соединение формулы IIa) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 181 - 184°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : +45.1° (с = 1.18, хлороформ).

Элементный анализ для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>:

вычислено, (%): С 52.12; Н 3.21; N 4.05;

найдеио, (%): С 52.09; Н 3.33; N 4.01.

Спектр 1H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ мл.доли: 1.40 (3H, т, J = 7 Гц), 1.4 - 1.9 (2H, м), 4.08 (1H, м), 4.39 (2H, кв, J = 7 Гц), 4.90 (1H, дм, J = 65 Гц), 8.24 (1H, дд, J = 10 и 11 Гц).

Ссылочный пример 15.

(-)-Этиловый эфир 8-хлор-6,7-дифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4- дигидрохиолии-3 –карбоиовой кислоты (соединение формулы IIb).

В 10 мл безводного диоксана суспендировали 560 мг 60 % гидроида натрия, дважды

промытого безводным н-гексаном. Суспензию добавляли к раствору 1.70 г соединения (10в) в 20 мл безводного диоксана с последующим перемешиванием при комнатной температуре два часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли 0.1 н. хлористоводородную кислоту. Выпавшие в осадок кристаллы собирали фильтрацией, последовательно промывали водой и диэтиловым эфиром, сушили при пониженном давлении и получали указанное в названии примера соединение (11в) (1.44 г) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 174°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -45.3° (с=1.05, хлороформ).

Элементный анализ для  $C_{15}H_{11}F_3ClNO_3$ :

вычислено, (%): C 52.12; H 3.21; N 4.05;

найдено, (%): C 51.80; H 3.45; N 4.15.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  млн.доли: 1.40 (3H, т, J = 7 Гц), 1.4-1.9 (2H, м), 4.08 (1H, м), 4.39 (2H, кв, J = 7 Гц), 4.90 (1H, дм, J = 65 Гц), 8.24 (1H, дд, J = 10 и 11 Гц).

ИК-спектр (KBr):  $\gamma$  макс  $cm^{-1}$ : 3100, 2398, 1731, 1638, 1614, 1470, 1317.

Ссылочный пример 16.

(+)-8-хлор-6.7-дифтор-1-(1.2-цис-2-фтор-1-циклопропил-4-оксо-1.4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (12а).

Смешивали 540 мг сложного эфира формулы (11а), 5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 5 мл уксусной кислоты и смесь нагревали при 120 - 130°C два часа при помешивании. К реакционной смеси добавляли 50 мл воды, выпавшие в осадок кристаллы собирали фильтрацией, последовательно промывали водой и диэтиловым эфиром, сушили при пониженном давлении и получали 420 мг целевого соединения формулы (12а) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 170 - 171°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : +30.4° (с = 0.54, хлороформ).

Элементный анализ для  $C_{13}H_7ClF_3NO_3$ :

вычислено, (%): C 49.16; H 2.22; N 4.41;

найдено, (%): C 49.21; H 2.49; N 4.27.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  млн.доли: 1.3 - 2.0 (2H, м), 4.12 - 4.34 (1H, м), 4.95 (1H, дм, J = 63 Гц), 8.27 (1H, дд, J = 8 и 8 Гц), 8.87, 8.89 (1H, каждый с, расщепление, 1:1).

Ссылочный пример 17.

(-)-8-Хлор-6.7-дифтор-1-(1.2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1.4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (12в).

Сложный эфир формулы (II в) (1.40 г) смешивали с 10 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и смесь нагревали при 110°C два с половиной часа при помешивании. К реакционной смеси добавляли 50 мл воды, выпавшие в осадок кристаллы собирали фильтрацией, промывали водой и диэтиловым эфиром, сушили при пониженном давлении и получали 1.16 г целевого соединения (12 в), указанного в названии примера в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 177 - 182°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -26.8° (с = 0.90, хлороформ).

Элементный анализ для  $C_{13}H_7ClF_3NO_3$ :

вычислено, (%): C 49.16; H 2.22; N 4.41;

найдено, (%): C 49.28; H 2.40 N 4.66.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  млн.доли: 1.3 - 2.0 (2H, м), 4.12 - 4.34 (1H, м), 4.95 (1H, дм, J = 63 Гц), 8.27 (1H, дд, J = 8 и 8 Гц), 8.87, 8.89 (1H, каждый с, расщепл., 1:1).

Пример 5.

(+)-7-3-(S)-Амино-1-пирролидинил/-8-хлор-6-фтор-1-(1.2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1.4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (соединение 13а).

5 мл трифторуксусной кислоты охлаждали льдом и в ней растворяли 230 мг 3-(S)-1-трет-бутоксикарбонил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-пирролидина с последующим



помешиванием в течение 20 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, и остаток растворяли в 15 мл ацетонитрила, К раствору добавляли 170 мг карбоновой кислоты формулы (12а) и 400 мг триэтиламина с последующим нагреванием с обратным холодильником 6.5 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и к остатку добавляли 1 н. хлористо-водородную кислоту. Смесь промывали хлороформом. рН водного слоя устанавливали 12.0 с помощью 1 н. водного раствора гидроокиси натрия и промывали хлороформом. рН водного слоя еще раз устанавливали равным 7.6 с помощью хлористоводородной кислоты и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель выпаривали. Остаток перекристаллизовывали из смеси водный аммиак-этанол и получали 138 мг целевого соединения формулы (13а) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 214 - 217°C (с разложением).

$[\alpha]_D^{25}$ : +120.8° (с = 0.475, 0.1 н. водный раствор NaOH).

Элементный анализ для  $C_{17}H_{16}ClF_2N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$

вычислено, (%): C 51.98; H 4.36; N 10.70;

найденно, (%): C 52.07; H 4.7; N 10.72

Спектр  $^1H$ -ЯМР (NaOH)  $\delta$  млн.доли: 1.28 (1H, дм, J = 27 Гц), 1.69 - 1.78 (2H, м), 3.39 - 3.41 (1H, м), 3.51 - 3.61 (3H, м), 3.69 - 3.72 (1H, м), 4.13-4.17 (1H, м), 4.99 (1H, дм, J = 70 Гц), 7.72 (1H, д, J = 14 Гц), 8.44, 8.45 (1H, с, расщепление, 1:1).

#### Пример 6.

(-)-7-/3-(S)-Амино-1-пирролидинил/ -8- хлор-6-фтор- 1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-карбоновая кислота формулы 13 (а).

5 мл трифторуксусной кислоты охлаждали льдом и в ней растворяли 230 мг 3-(S)-трет-бутоксикарбонил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-пиридина с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток растворяли в 15 мл ацетонитрила. К раствору добавляли 170 мг карбоновой кислоты формулы (12в) и 400 мг триэтиламина и смесь нагревали с обратным холодильником 6.5 ч, реакцию смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. К остатку добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту и смесь промывали хлороформом. Посредством 1 н. водного раствора гидроокиси натрия устанавливали рН водного слоя равным 12.0, а затем рН водного слоя устанавливали 7.6 хлористоводородной кислотой и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали. Остаток перекристаллизовывали из водного аммиака-этанола и получали 158 мг целевого соединения формулы (13в) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 247 - 252°C (разлагается).

$[\alpha]_D^{25}$ : -94.7° (с = 0.378, 0.1 н. водный раствор NaOH).

Элементный анализ для  $C_{17}H_{16}ClF_2N_3O_3 \cdot H_2O$ :

вычислено, (%): C 50.82; H 4.52; N 10.46;

найденно, (%): C 50.97; H 5.14; N 10.42.

Спектр  $^1H$ -ЯМР (NaOD)  $\delta$  млн.доли: 1.32 (1H, дм, J = 27 Гц), 1.73 - 1.80 (2H, м), 2.15 - 2.19 (1H, м), 3.19 - 3.22 (1H, м), 3.45 - 3.50 (1H, м), 3.58 - 3.62 (1H, м), 3.85 - 3.88 (2H, м), 4.16 - 4.20 (1H, м), 4.99 (1H, дм, J = 63 Гц), 7.76 (1H, д, J = 14 Гц), 8.54, 8.44 (1H, каждый с, расщепл. 1:1).

#### Ссылочный пример 18.

(-)-Этиловый эфир 2'/(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-амино/-метилен/-3 -оксо-3 - (2,3,4,5-тетрафтор-6-нитрофенил)-пропионовой кислоты (соединение 14а).

1.5 г этилового эфира 2,3,4,5-тетрафтор-6-нитробензоилуксусной кислоты, 6 мл этилового эфира ортомуравьиной кислоты и 10 мл уксусного ангидрида смешивали, и смесь нагревали при 120°C два часа, реакцию смесь концентрировали досуха и остаток растворяли в 10 мл дихлорметана.

10 мл трифторуксусной кислоты охлаждали льдом и в ней растворяли 1.1 г ((+)-

цис-1-бутоксикарбониламино)-2-фторциклопропана. Раствор перемешивали при комнатной температуре 20 мин с последующим выпариванием досуха при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 20 мл дихлорметана и добавляли 2.0 г триэтиламина при охлаждении льдом с последующим перемешиванием 20 минут.

Затем добавляли приготовленный ранее дихлорметановый раствор в полученную смесь с последующим перемешиванием в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии, используя бензол в качестве элюента. Фракции соединения 14а объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали н-гексаном и получали 1.57 г кристаллов целевого соединения, указанного в названии примера (соединение 14а).

Точка плавления: 99 - 100°C.

$\alpha/\text{д}$ : -10.3° (C=1.25, хлороформ).

Элементный анализ для  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5$ :

вычислено, (%): C 45.70; H 2.81; N 7.10;

найденно, (%) C 45.60; H 3.01; N 7.03.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн.доли: 1.10 (3H, т, J = 7 Гц), 1.2 - 1.55 (2H, м), 2.88 - 3.16 (1H, м), 4.09 (2H, кв, J = 7 Гц), 4.45 (1H, дм, J = 63 Гц), 8.29 (1H, д, J = 14 Гц).

ИК-спектр (KBr):  $\nu_{\text{KBr}_{\text{макс}}}$   $\text{см}^{-1}$ : 3454, 1734, 1626, 1566, 1521, 1482.

Ссылочный пример 19.

(+)-Этиловый эфир 2-/(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-амино/-метилена/-3-оксо-3-(2,3,4,5-тетрафтор-6-нитрофенил)-пропионовой кислоты, соединение (14 в).

1.5 г этилового эфира 2,3,4,5-тетрафтор-6-нитробензоилуксусной кислоты, 6 мл этилового эфира муравьиной кислоты и 10 мл уксусного ангидрида смешивали, и смесь нагревали при 110 - 120°C один час при помешивании. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток растворяли в 10 мл дихлорметана.

10 мл трифторуксусной кислоты охлаждали льдом и в ней растворяли 1.10 г (-)-цис-1-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторциклопропана (соединение 4 в) с последующим перемешиванием при комнатной температуре 10 мин. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток суспендировали в 20 мл дихлорметана. К суспензии добавляли 1.8 г триэтиламина при охлаждении льдом с последующим перемешиванием 20 мин. К смеси добавляли полученный ранее дихлорметановый раствор с последующим перемешиванием два часа. Реакционную смесь промывали водой и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток подвергали колоночной хроматографии, используя бензол в качестве элюента. Фракции проекта (14в) объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали н-гексаном и получали 1.50 г кристаллов целевого соединения, указанного в названии примера (соединение 14в). Точка плавления: 98 - 100°C.

$\alpha/\text{д}$ : +10.1° (c = 2.09, хлороформ).

Элементный анализ для  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ :

вычислено, (%): C 45.70; H 2.81; N 7.10;

найденно, (%) C 45.77; H 3.38; N 7.18.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн.доли: 1.10 (3H, т, J = 7 Гц), 1.2 - 1.5 (2H, т), 2.88 - 3.12 (1H, м), 4.09 (2H кв, J = 7 Гц), 4.45 (1H, дм, J = 63 Гц), 8.30 (1H, д, J = 14 Гц).

Спектр ИК (KBr):  $\nu_{\text{макс}} \text{см}^{-1}$  3454, 1695, 1638, 1554, 1515.

Ссылочный пример 20.

(+)-Этиловый эфир 6,7,8-трифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-5-нитро-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (соединение 15а).

В 20 мл безводного диоксана суспендировали 580 мг 60 % гидрида натрия, дважды промытого н-гексаном, и суспензию добавляли к раствору 1.90 г соединения (14а) в 20 мл безводного диоксана. Смесь перемешивали при комнатной температуре один час, и растворитель удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. К остатку добавляли

0.1 н. хлористоводородную кислоту. Образовавшиеся при этом кристаллы собирали фильтрацией, последовательно промывали водой и диэтиловым эфиром, сушили при пониженном давлении и получали 1.65 г целевого соединения (15а), указанного в названии примера в виде бесцветных кристаллов. Точка плавления: 172 - 176°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : +10.7° (с = 1.12, хлороформ).

Элементный анализ для  $C_{15}H_{10}F_4N_2O_3$ :

Вычислено, С 48.14; Н 2.69; N 7.49 (%);

найденно, С 48.29; Н 2.78; N 7.20 (%).

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) млн.доли % 1.36 (3H, т, J = 7 Гц), 1.4- 1.92 (2H, м), 3.80 - 4.08 (1H, м), 4.34 (2H, кв, J = 7 Гц), 4.99 (1H, дм, J = 63 Гц), 8.55 (1H, м).

ИК-спектр (KBr):  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 3454, 1734, 1626, 1566, 1521, 1482.

(-)-этиловый эфир 6,7,8-трифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-5-нитро-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, соединение формулы (15в).

В 10 мл безводного диоксана суспендировали 440 мг 60 %-го гидрида натрия, дважды промытого н-гексаном. Суспензию добавляли к раствору 1.45 г соединения (14) в 20 мл безводного диоксана с последующим перемешиванием при комнатной температуре 30 мин. Растворитель удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. К остатку добавляли 0.1 н. хлористо-водородную кислоту, образовавшиеся кристаллы собирали фильтрацией, последовательно промывали водой и диэтиловым эфиром, сушили при пониженном давлении и получали 1.18 г целевого соединения (15 в) в виде бесцветных кристаллов. Точка плавления: 171 - 175°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -11.1° (с = 0.27, хлороформ).

Элементный анализ для  $C_{15}H_{10}F_4N_2O_5$ :

вычислено, (%): С 48.14; Н 2.69; N 7.49;

найденно, (%): С 48.44; Н 3.17; N 7.48.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  млн.доли: 1.36 (3H, т, J = 7 Гц), 1.4 - 1.92 (2H, м), 3.74 - 4.02 (1H, м), 4.36 (2H, кв, J = 7 Гц), 4.94 (1H, дм, J = 62 Гц), 6.54 (1H, с).

ИК-спектр (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 1731, 1626, 1566, 1485, 1323, 1275.

Ссылочный пример 22.

(+)-этиловый эфир 5-амино-6,7,8-трифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (соединение формулы 16а).

Нитросоединение формулы (15а) (1.60 г), 6 мл никеля Ренея и 200 мл этанола смешивали, и смесь взбалтывали 2.5 ч в атмосфере водорода. Катализатор удаляли фильтрацией через целлит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на колонке силикагеля, используя хлороформ в качестве элюента. Фракции продукта (16а) объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из этанола и получали 770 мг целевого соединения, указанного в названии примера (соединение 16а) в виде бледно-желтых кристаллов. Точка плавления: 190- 191°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : +26.0° (с = 0.76, хлороформ).

Элементный анализ для  $C_{15}H_{12}F_4N_2O_3$ :

вычислено, (%): С 52.33; Н 3.51; N 8.14;

найденно, (%): С 52.13; Н 3.95; N 8.13.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  млн.доли: 1.39 (3H, т, J = 7 Гц), 1.4 - 1.8 (2H, м), 3.60 - 3.88 (1H, м), 4.38 (2H, кв, J = 7 Гц), 4.87 (1H, дм, J = 63 Гц), 6.8 - 7.1 (2H, м), 8.37 (1H, с).

ИК-спектр (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 3436, 1683, 1653, 1557, 1461, 1284.

Ссылочный пример 28.

(-)-Этиловый эфир 5-амино-6,7,8-трифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (соединение формулы 16в).

1.60 г нитросоединения формулы (15в), 3 мл никеля Ренея и 120 мл этанола смешивали, и смесь встряхивали 4.5 ч в атмосфере водорода. Кристаллы удаляли фильтрацией через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток под-

вергали хроматографии на колонке силикагеля, используя хлороформ в качестве элюента. Фракции продукта (16в) объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из этанола и получали 620 мг целевого соединения (16в) в виде бледно-желтых кристаллов. Точка плавления: 191 - 193°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -25.9° (с = 0.65, хлороформ).

Элементный анализ для  $C_{15}H_{12}F_4N_2O_3$ .

вычислено, (%): С 52.33, Н 3.51; N 8.14;

найдено, (%): С 52.16; Н 3.54; N 8.08.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  млн.доли: 1.39 (3H, т, J = 7 Гц), 1.4-1.8 (2H, м), 3.60 -3.68 (1H, м), 4.38 (2H, кв, J = 7 Гц), 4.87 (1H, дм, J = 63 Гц), 6.8 - 7.1 (2H, 8.38 (1H, с).

ИК-спектр  $\nu_{\text{макс}}$   $cm^{-1}$ : 3436, 1683, 1653, 1593, 1464, 1284.

Ссылочный пример 24.

5-Амино-6,7,8-трифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (17а).

750 мг сложного эфира формулы (16а) смешивали с 10 мл концентрированной хлористоводородной кислоты, и смесь нагревали при 100°C два часа при помешивании. К реакционной смеси добавляли 20 мл воды, выпавшие в осадок кристаллы собирали фильтрацией, и получали 610 мг целевого соединения (17а) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 297 - 300°C.

Элементный анализ для  $C_{13}H_8F_4N_2O_3$ :

вычислено, (%): С 49.38; Н 2.55; N 8.86;

найдено, (%): С 49.43; Н 2.91; N 8.84.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $DMCO-d_6$ )  $\delta$  млн.доли: 1.4 - 2.1 (2H, м), 3.9 - 4.2 (1H, м), 5.08 (1H, дм, J = 65 Гц) 7.72 (1H, с), 8.62 (1H, с).

ИК-спектр  $\nu_{\text{макс}}$   $cm^{-1}$ : 3448, 3334, 1725, 1656, 1596, 1566, 1516.

Ссылочный пример 25.

5-Амино-6,7,8-трифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4 дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (17в).

Сложный эфир формулы (16в) (588 мг) и 10 мл концентрированной хлористоводородной кислоты смешивали и смесь нагрывали при 100 - 110°C два часа при перемешивании. К реакционной смеси добавляли 20 мл воды и выпавшие в осадок кристаллы собирали фильтрацией. Получали 514 мг целевого соединения формулы (17в) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 295 - 300°C.

Элементный анализ для  $C_{13}H_8F_4N_2O_3$ :

вычислено, (%): С 49.38; Н 2.55; N 8.86;

найдено, (%): С 49.41; Н 2.81; N 8.88.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  млн. доли: 1.4 - 2.1 (2H, м), 3.9 - 4.2 (1H, м), 5.08 (1H, дм, J = 65 Гц), 7.72 (1H, с), 8.62 (1H, с).

ИК-спектр,  $\nu_{\text{макс}}$   $cm^{-1}$ : 3448, 3334, 1725, 1656, 1596, 1566, 1518.

Пример 7.

(-)-5-Амино-7-3-(S)-амино-1-пирролидинил/-6,8-дифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, соединение формулы 18а).

Пять миллилитров трифторуксусной кислоты охлаждали льдом и в ней растворяли 230 мг 3-(S)-1-третбутоксикарбонил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-пирролидина с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток растворяли в 25 мл ацетонитрила. К раствору добавляли 160 мг карбоновой кислоты формулы (17а) и 400 мг триэтиламина и смесь нагревали с обратным холодильником 12 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и к остатку добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту. После промывания смеси хлороформом pH водного слоя устанавливали 12.0 с

помощью 1 н. водного раствора гидроокиси натрия с последующим промыванием хлороформом. Затем pH водного слоя устанавливали 7.6 хлористоводородной кислотой с последующим экстрагированием хлороформом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из водной смеси аммиак-этанол и получали 128 мг целевого соединения (18а) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 224 - 230°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -4.72° (с = 0.888, 0.1 н. NaOH, водный раствор).

Элементный анализ для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>:

вычислено, (%): C 53.40; H 4.48; N 14.65;

найденно, (%): C 53.28; H 4.08; N 14.54.

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (NaOH) δ млн.доли: 1.47 - 1.58 (1H, м), 1.67 - 1.78 (2H, м), 2.07 - 2.11 (1H, м), 3.28-3.44 (1H, м), 3.48 - 3.52 (2H, м), 3.60 - 3.66 (1H, м), 3.71 - 3.78 (2H, м), 4.92 (1H, дм, T = 72Гц), 8.18(1H, с),

ИК-спектр ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3400, 1728, 1635, 1605, 1518, 1433, 1350, 1308.

#### Пример 8.

(+)-5-Амино-7-/- 3- (S)-амино-1-пирролидинил/-6,8-дифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1 - циклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (соединение формулы (18в)).

Пять миллилитров трифторуксусной кислоты охлаждали льдом и в ней растворяли 230 мг 3-(S)-1-трет-бутоксикарбонил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-пирролидина с последующим перемешиванием при комнатной температуре 30 мин. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток растворяли в 25 мл ацетонитрила. К раствору добавляли 160 мг карбоновой кислоты формулы (17в) и 400 мг триэтиламина и смесь нагревали с обратным холодильником 12 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и к остатку добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту. После промывки смеси хлороформом pH водного слоя устанавливали 12.0 посредством 1 н. водного раствора гидроокиси натрия с последующей промывкой хлороформом. Хлористоводородной кислотой устанавливали pH водного слоя 7.6 с последующей экстракцией хлороформом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из водной смеси аммиак-этанол и получали 68 мг целевого соединения (18в) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 214 - 217°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : +31.3° (с = 0.268, 0.1 н. водный раствор NaOH).

Элементный анализ для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O:

вычислено, (%): C 52.18; H 4.64; N 14.32;

найденно, (%): C 52.22; H 4.93; N 14.23.

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (NaOH) δ млн.доли: 1.48 - 1.56 (1H, м), 1.66 -1.79 (2H, м), 2.06 - 2.12 (1H, м), 3.29 -3.32 (1H, м), 3.48 - 3.52 (1H, м), 3.60 - 3.64 (1H, м), 3.70 - 3.78 (2H, м), 4.92 (1H, дм, J = 72 Гц), 8.19 (1H, с).

ИК-спектр, ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3490, 1716, 1635, 1621, 1437, 1356, 1305.

#### Ссылочный пример 26.

Синтез оптически активного 7-амино-5-азаспиро-/2,4 /-гептана

1) 5-(1R-фенилэтил-4,7-диоксо-5-азаспиро-/2,4-гептана, соединения формулы (19).

К 10.4 г этилового эфира ацетоуксусной кислоты добавляли 15 г 1,2-дибромэтана, 23 г карбоната калия и 150 мл N,N-диметилформамида (ДМФ) и смесь перемешивали при комнатной температуре два дня. Все нерастворенные вещества удаляли фильтрацией, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и смесь экстрагировали хлороформом. Хлороформовый экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное бледно-желтое маслянистое вещество подвергали перегонке при пониженном давлении и

получали 7.5 г этилового эфира 1-ацетил-1-циклопропанкарбоновой кислоты, имеющего точку кипения 70 - 71°C (2-3 мм Hg).

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн.доли: 1.30 (3H, т,  $J = 7$  Гц), 1.48 (4H, с), 2.49 (3H, с), 4.24 (2H, кв,  $J = 7$  Гц).

В 200 мл этанола растворяли 35.7 г полученного выше соединения и в раствор при комнатной температуре по каплям добавляли 40 г брома при помешивании. После этого перемешивание продолжали при комнатной температуре два часа, избыток брома и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали этиловый эфир 1-бромацетил-1-циклопропанкарбоновой кислоты, который затем без дальнейшей очистки растворяли в 200 мл этанола. К раствору одновременно добавляли по каплям 33 г R-(+)-1-фенилэтиламина и 27 г триэтиламина в течение одного часа при охлаждении льдом и помешивании. По завершении добавки температуру реакционной смеси повышали до комнатной и перемешивание продолжали при комнатной температуре два дня. Все не растворившиеся вещества удаляли фильтрацией, и этанол удаляли из фильтрата при пониженном давлении. Остаток растворяли в 300 мл этилацетата, и раствор последовательно промывали 1 н. хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором кислого карбоната натрия и насыщенным водным раствором хлористого натрия в таком порядке. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель удаляли при пониженной давлении. Остаток подвергали хроматографии на колонке с 200 г силикагеля, элюируя 2 %-м метаноловым хлороформом и получали целевое соединение (19) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 98 - 100°C.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. доли: 1.62 (3H, д,  $J = 7.2$  Гц), 3.5 (1H, д,  $J = 18$  Гц), 3.9 (1H, д,  $J = 18$  Гц), 5.82 (1H, кв,  $J = 7.2$  Гц), 7.36 (5H, с).

2) 5-(1R)-фенилэтил/-7-оксиимино-4-оксо-5-азаспиро-/2,4/-гептан (соединение формулы 20).

К 3.39 г соединения (19) добавляли 1.6 г гидроксилamina солянокислого, 2.3 г триэтиламина и 80 мл этанола и смесь перемешивали при комнатной температуре два часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли хлороформ. Смесь последовательно промывали 10 %-м водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлористого натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 3.5 г целевого соединения формулы (20) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления 188 - 194°C.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн.доли: 1.2 - 1.4 (2H,м), 1.53 (3H, д,  $J = 7$  Гц), и 2H, м), 3.8 (1H, д,  $J = 18$  Гц), 4.16 (1H, д,  $J = 18$  Гц), 5.63 (1H, кв,  $J = 7$  Гц), 7.32 (5H, с).

3) 7-Амино-4-оксо-5-(1R-фенилэтил/-5-азаспиро-/2,4/-гептан (соединение формул 21а, 21в).

К 150 мл метанола добавляли 3.5 г соединения (20) и 7.5 мл никеля Ренея и каталитическое восстановление проводили при комнатной температуре в течение 12 ч. После этого катализатор удаляли фильтрацией и растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на колонке со 100 г силикагеля и элюировали смешанным растворителем 5 %-м метанолом в хлороформе и получали 1.0 г целевого соединения формулы (21 в) из более ранней фракции и 0.8 г целевого соединения формулы (21 а) из более поздней фракции, каждое соединение в виде маслянистого вещества без цвета.

Соединение (21 в):

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн.доли: 0.8 - 1.4 (4H,м), 1.52 (3H, д,  $J = 7$  Гц), 2.87 (1H, дд,  $J = 10$  и 3 Гц), 3.3 - 3.9 (2H, м), 4.27 (2H, широкий с), 5.42 (1H, кв,  $J = 7$  Гц), 7.29 (5H, с).

Соединение (21 а):

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн.доли: 0.6-1.3 (4H, м), 1.40 (2H, с), 1.53 (3H, д,  $J = 7.2$  Гц), 2.99 (1H, дд,  $J = 12.8$  и 7.2 Гц), 3.15 - 3.45 (2H, м), 5.52 (1H, кв,  $J = 7.2$  Гц), 7.30 (5H, с).

4) 7-Амино-5-/(1R-фенилэтил/-5-азаспиро/2,4-гептан, (соединения 22а, 22в).

К 50 мл безводного тетрагидрофурана добавляли 1.0 г соединения (21в) и 500 мг алюмогидрида лития и смесь нагревали с обратным холодильником 17 ч. После охлаждения в реакционную смесь последовательно добавляли 0.5 мл воды, 0.5 мл 15 % водного раствора гидроокиси натрия и 1.5 мл воды в таком порядке, с последующим перемешиванием при комнатной температуре 30 мин. Все нерастворимые вещества удаляли фильтрацией и тщательно промывали тетрагидрофураном. Фильтрат и промывочную жидкость смешивали и сушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 940 мг целевого соединения формулы (22в), указанного в названии примера, в виде бледно-желтого маслянистого вещества. Таким же образом получали 755 мг целевого соединения формулы (22а) на 800 мг соединения (21 а).

Соединение (22в):

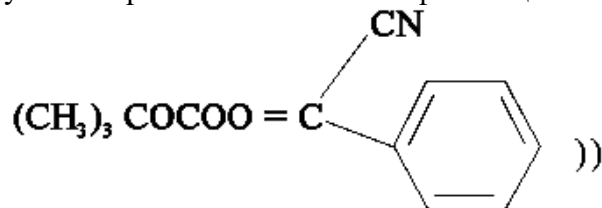
Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн.доли: 0.2 - 0.8 (4Н, м), 1.35 (3Н, д,  $J = 6.6$  Гц), 1.6 - 2.0 (2Н, шир. м), 2.2-3.1 (4Н, м), 3.24 (1Н, кв,  $J = 6.6$  Гц), 3.5 - 3.9 (1Н, м), 7.28 (5Н, широкий синглет).

Соединение (22а):

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. доли: 0.3 - 0.9 (4Н, м), 1.36 (3Н, д,  $J = 6.7$  Гц), 1.8 - 2.2 (2Н, м), 2.2 - 3.2 (4Н, м), 3.24 (1Н, кв,  $J = 6.7$  Гц), 3.6 - 3.9 (1Н, м), 7.28 (5Н, шир. с).

5) 7-(трет-бутоксикарбониламино)-5-/(1R)-фенилэтил/-5-азаспиро/2,4-гептан, соединения формул (23а), (24в).

К 20 мл безводного тетрагидрофурана добавляли 764 мг соединения (22в) и 1.3 г Вос-ОН (2-(трет-бутоксикарбонилоксиимино-2-фенилацетонитрил,



и смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч. К реакционной смеси добавляли этилацетат, и смесь дважды промывали 1 н. водным раствором гидроокиси натрия и один раз водой с последующим экстрагированием 10 % водным раствором лимонной кислоты. Водный экстракт промывали один раз этил-ацетатом и к водному слою при охлаждении добавляли 15 %-й водный раствор гидроокиси натрия, чтобы сделать среду щелочной. Смесь три раза экстрагировали хлороформом, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлористого натрия и сушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток подвергали хроматографии на колонке силикагеля (силикагель 20 г; элюат-смесь хлороформ-метанол в отношении 20:1, 10:1). Получали 690 мг целевого соединения (23в). Это соединение выдерживали для кристаллизации с последующей промывкой н-гексаном. Целевое соединение (23а) получали аналогичным образом.

Соединение (23в), бесцветные кристаллы: точка плавления  $103 - 105^\circ\text{C}$ ;

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-15.2^\circ$  ( $c = 1.475$ , хлороформ); спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн.доли: 0.4-0.9 (4Н, м), 1.36 (3Н, д,  $J = 7.2$  Гц), 1.44 (9Н, с), 2.42 (2Н, АВ кв,  $J = 10.2$  Гц), 2.79 (2Н, д,  $J = 5.6$  Гц), 3.24 (1Н, кв,  $J = 7.2$  Гц), 3.6 - 4.0 (1Н, м), 4.6 - 5.1 (1Н, шир. д), 7.28 (5Н, с).

Элементный анализ для  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ :

вычислено, (%): C 72.12; H 8.92; N 8.85;

найденно, (%): C 71.63; H 9.07; N 8.64.

Соединение (23а), бесцветные кристаллы:

точка плавления  $94-97^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+47.6^\circ$  ( $c = 0.89$ , хлороформ); спектр

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн.доли: 0.4 - 0.9 (4Н, м), 1.33 (3Н, д,  $J = 6.6$  Гц), 1.40 (9Н, с), 2.29 (1Н, д,  $J = 9$  Гц), 2.44 (1Н, дд,  $J = 10.8$  и  $3.6$  Гц), 2.77 (1Н, д,  $J = 9$  Гц), 2.88 (1Н, дд,  $J = 10.8$  и  $5.3$  Гц), 3.22 (1Н, кв,  $J = 6.6$  Гц), 3.6 - 3.9 (1Н, м), 4.7 - 5.2 (1Н, шир. д), 7.27 (5Н, с).

Элементный анализ для  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ :

вычислено, (%): С 71.86; Н 9.36; N 8.68;

найдено, (%): С 72.12; Н 8.92; N 8.85.

6) 7-трет-Бутоксикарбониламино-5-азаспиро/2,4/гептан, соединение (24а) и (24в).

К 30 мл этанола добавляли 650 мг, соединения (23в) и 500 мг 50 % гидратированного палладия на угле и каталитическое восстановление проводили при нагревании и давлении 4.2 атм. Через 4 ч катализатор удаляли фильтрацией и растворитель удаляли при пониженном давлении. К маслянистому остатку добавляли этилацетат с последующей двукратной экстракцией 10 %-м водным раствором лимонной кислоты. Водный экстракт подщелачивали 15 %-м водным раствором гидроокиси натрия и затем два раза экстрагировали хлороформом. Хлороформовый слой промывали водой и сушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 440 мг целевого соединения (24в) в виде неочищенного продукта. Целевое соединение (24а) получали аналогично описанному выше. Спектры ЯМР соединений (24в) и (24а) были в хорошем согласии друг с другом.

Соединение 24.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн.доли: 0.4 - 1.0 (4Н, м), 1.42 (9Н, с), 2.71 (1Н, д,  $J = 10.2$  Гц), 2.91 (1Н, дд,  $J = 10.8$  и 3.6 Гц), 3.01 (1Н, д,  $J = 10.2$  Гц), 3.33 (1Н, дд,  $J = 10.8$  и 5.4 Гц), 3.5 - 3.9 (1Н, м), 5.0 - 5.4 (1Н, шир, д).

Пример 9.

7-(7-трет-Бутоксикарбониламино-5-азаспиро/2,4/гептан-5-ил)-8-хлор-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1 -циклопропил-1,4-дигидро-4-оксохино-лин-3 -карбоновой кислоты (соединение, формулы (25вв)).

В 0.5 мл ацетонитрила растворяли 160 мг 8-хлор-6,7-дифтор-1 -(1,2-цис-2-фтор-1 -дихлорпропил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3 -карбоновой кислоты (соединение 12в), 150 мг аминного соединения (24в) и 0.5 мл триэтиламина и раствор нагревали с обратным холодильником 5 ч. После охлаждения, выпавшие в осадок бесцветные кристаллы, собирали фильтрацией. Растворитель маточного раствора удаляли при пониженном давлении, остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле, используя проявляющий растворитель хлороформ-метанол в отношении 5:1 по объему. Очищенный продукт и полученные ранее кристаллы смешивали и получали 255 мг целевого соединения формулы (25вв). Точка плавления 213 - 218°C:

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн.доли: 0.6-1.0 (6Н, м), 1.45 (9Н, с), 7.99 (1Н, д,  $J = 13.1$  Гц), 8.74, 8.78 (каждый 0.5 Н, синглет).

Пример 10.

(-)-7-(7-Амино-5-азаспиро/2,4/-гептан-5-ил)-8-хлор-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1 -циклопропил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3 -карбоновая кислота (соединение формулы 26вв).

К 255 мг Воссоединения формулы (25вв), полученного в примере 9, добавляли 0.5 г анизол и 10 мл трифторуксусной кислоты при охлаждении льдом. После нагревания до комнатной температуры смесь перемешивали 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли 1 н. водный раствор гидроокиси натрия, устанавливая рН 11.0 - 12.0. Водный щелочной раствор дважды промывали хлороформом. Концентрированной хлористоводородной кислотой и 10 %-м водным раствором лимонной кислоты устанавливали рН водного слоя около 7.0 и три раза экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из смеси этанол-концентрированный водный аммиак. Получали 142 мг целевого соединения формулы (26вв) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 127 - 140°C (с разложением).

$[\alpha]_D^{25}$ : -199.2° ( $c = 0.24$ , 1 н, NaOH).

Элементный анализ для  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2\text{Cl} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$ :

вычислено, (%): С 55.08; Н 4.50; N 10.14;

найдено, (%): С 54.86; Н 4.80; N 10.03.



#### Пример 11.

##### Синтез соединения формулы (26ав).

Соединение формулы (26ав) получали из соединения формулы (12а) и соединения формулы (24в) таким же образом, как описано в примерах 9 и 10.

Точка плавления: 123 - 128°C (с разложением).

$[\alpha]_D^{25}$ : +21.5° (с = 0.195, 1 н. NaOH).

Элементный анализ для  $C_{19}H_{18}N_3O_3F_2Cl \cdot 1/2 H_2O$ :

вычислено, (%): C 54.49; H 4.57; N 10.03;

найдено, (%): C 54.33; H 4.73; N 9.81.

#### Пример 12.

##### Синтез соединения формулы (26а).

Соединение (26а) синтезировали из соединения (12в) и соединения (24а) таким же образом, как описано в примерах 9 и 10. Точка плавления: 121- 127°C (с разложением).

$[\alpha]_D^{25}$ : -21.1° (с = 0.275, 1 н. NaOH).

Элементный анализ для  $C_{19}H_{18}N_3F_2Cl \cdot 1/2 H_2O$ :

вычислено, (%): C 54.49; H 4.57; N 10.03;

найдено, (%): C 54.77; H 4.43; N 9.86.

#### Пример 13.

##### Синтез соединения формулы (26 аа).

Соединение (26 аа) синтезировали из соединения (12а) и соединения (24а) таким же образом, как и в примерах 9 и 10.

Точка плавления: 126 - 145°C (с разложением).

$[\alpha]_D^{25}$ : +186.6 ° (с = 0.228, 1 н. NaOH).

Элементный анализ для  $C_{19}H_{18}N_3O_3F_2Cl \cdot 3/4 H_2O$ :

вычислено, (%): C 53.91; H 4.64; N 9.93;

найдено, (%): C 53.80; H 4.47; N 9.82

##### Ссылочный пример 27.

(-)-Этиловый эфир 8-хлор-7-фтор-1-(1,2-пис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1.4-дигидро-1.8-нафтгидрин-3-карбоновой кислоты (соединение формулы 29а).

Смесь 1 г этилового эфира 2,6-дихлор- 5-фторникотиноуксусной кислоты (соединение 2Т), 3 мл этилового эфира ортомуравьиной кислоты и 6 мл уксусного ангидрида нагревали при 120°C один час при помешивании. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, и остаток растворяли в 10 мл дихлорметана.

10 миллилитров трифторуксусной кислоты охлаждали льдом и в ней растворяли 750 мг (+)-цис-1-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторциклопропана формулы (4а). Раствор перемешивали при комнатной температуре 20 мин с последующим выпариванием досуха при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 20 мл дихлорметана и в суспензию добавляли 2 г триэтиламина при охлаждении льдом. К этой суспензии далее добавляли полученный ранее дихлорметановый раствор с последующим перемешиванием при комнатной температуре 30 мин.

Реакционную смесь промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии, используя 50 г силикагеля и в качестве элюента-хлороформ. Получали 1.29 г этилового эфира 2-(2,6-дихлор-5-фторникотиноил)-3-(1,2-цис-2-фтор-1 - циклопропил)-акриловой кислоты (соединение 28а) в виде бесцветного масла.

Спектр ЯМР на  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  млн.доли: 1.06 (3H, т, J = 7 Гц), 1.1 -1.6 (2H, м), 2.86 - 3.18 (1H, м), 4.05 (2H, кв, J = 7 Гц), 4.78 (1H, дм, J = 63 Гц), 7.36 (1H, д, J = 7 Гц), 8.31(д, J=14Гц).

1.29 г соединения (28а) растворяли в 25 мл безводного диоксана и в раствор добавляли 300 мг 60 %-го гидрида натрия с последующим перемешиванием один час. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли 0.1 н. хлористоводородную кислоту. Выпавшие в осадок кристаллы собирали фильтрованием и

последовательно промывали водой и диэтиловым эфиром и получали 860 мг целевого соединения (29а) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 184 - 185°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : - 1.26° (с = 0.793, хлороформ).

Элементный анализ для  $C_{14}H_{11}F_2N_2O_3$ :

вычислено, (%): С 51.16; Н 3.37; N 8.52;

найденно, (%): С 51.12; Н 3.26; N 8.52.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  млн.доли: 1.41 (3Н, т, J = 7 Гц), 1.4 - 1.84 (2Н, м), 3.50 (1Н, м), 4.40 (2Н, кв, J = 7 Гц), 5.02 (1Н, дм, J = 65 Гц), 8.43 (1Н, д, J = 7 Гц), 8.66 (1Н, с).

Ссылочный пример 28.

(+)-Этиловый эфир 8-хлор-7-фтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтгидрин-3-карбоновой кислоты (соединение 29в).

Смесь 1.0 г этилового эфира 2,6-дихлор-5-фторникотиноилуксусной кислоты (соединение 27), 3 мл этилового эфира ортомуравьиной кислоты и 6 мл уксусного ангидрида нагревали при 120°C полтора часа при помешивании. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, и остаток растворяли в 10 мл дихлорметана.

Десять миллилитров трифторуксусной кислоты охлаждали льдом и в ней растворяли 750 мг (-)-цис-1-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторциклопропана (соединение 4в). Раствор перемешивали при комнатной температуре 20 мин с последующим выпариванием досуха при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 30 мл дихлорметана и к суспензии добавляли 2.0 г триэтиламина при охлаждении льдом. Далее к суспензии добавляли ранее приготовленный дихлорметановый раствор, и смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин.

Реакционную смесь промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали, и остаток очищали хроматографией на колонке с 50 г силикагеля, используя хлороформ в качестве элюента. Получали 1.29 г этилового эфира 2-(2,6-дихлор-5-фторникотиноил)-3-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-акриловой кислоты (соединение 28) в виде бесцветного масла.

Соединение (28в) (1.29 г) подвергали реакции таким же образом, что и соединение (28а) и получали 936 мг целевого соединения (29 в) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 183 - 185°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : +1.12° (с = 1.07, хлороформ). Элементный анализ для  $C_{14}H_{11}ClF_2N_2O_3$ :

вычислено, (%): С 51.16; Н 3.37; N 8.52;

найденно, (%): С 51.39; Н 3.24; N 8.49.

Ссылочный пример 29.

(-)-8-Хлор-7-фтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтгидрин-3-карбоновая кислоты, соединения (30а).

Смесь 800 мг соединения (29а) и 15 мл концентрированной хлористоводородной кислоты нагревали при 100°C полтора часа при помешивании. К реакционной смеси добавляли воду, выпавшие в осадок кристаллы собирали фильтрацией и получали 610 мг целевого соединения (30а) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 215-219°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -20.65° (с = 0.910, хлороформ).

Ссылочный пример 30.

(+)-8-Хлор-7-фтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтгидрин-3-карбоновая кислота, соединение (30в).

Смесь 870 мг соединения (29в) и 20 мл концентрированной хлористоводородной кислоты нагревали при 100°C два часа при помешивании. К реакционной смеси добавляли воду, выпавшие в осадок кристаллы собирали фильтрацией и получали 715 мг соединения (30 в) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 218- 220°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : +22.34° (с = 0.555, хлороформ).

#### Пример 14.

7-/4-(S)-Амино-2-(S)-метил-1-пирролидинил/-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтгидрин-3 –карбоновая кислота (соединение 31a).

В 15 мл трифторуксусной кислоты растворяли 300 мг 4-(S)-амино-1-трет-бутоксикарбонил-2-(S)-метилпирролидина (соединение 32) (см. J. Med Chem, том 31, стр. 1598, 1988 г) и раствор перемешивали при комнатной температуре 20 мин с последующим выпариванием досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в 20 мл ацетонитрила и в раствор добавляли 150 мг соединения (30a) и 2 мл триэтиламина с последующим нагреванием с обратным холодильником 30 мин. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и к остатку добавляли хлористоводородную кислоту. Смесь промывали хлороформом. pH водного слоя устанавливали 7.5 и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении. Перекристаллизацией остатка из смеси водный аммиак-этанол получали 150 мг целевого соединения (31a) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 255 - 258°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -14.52° (с = 0.413, 0.1 н. NaOH).

Элементный анализ для  $C_{17}H_{18}F_2N_4O_3 \cdot 1/4 H_2O$ :

вычислено, (%): C 55.36; H 5.06; N 15.19;

найденно, (%): C 55.09; H 5.40; N 15.04.

#### Пример 15.

(-)-7-/3-(R)-/1-(S)-аминоэтил/-1-пирролидинил/-8-хлор-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фторциклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, соединение (34в).

Смесь 159 мг (-)-8-хлор-6,7-дифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (соединение 12в), 160 мг 3-(R)-/1-(S)-трет-бутоксикарбониламиноэтил/-пирролидина (см. заявку на патент Японии № А-61-311992), 400 мг триэтиламина и 20 мл ацетонитрила нагревали с обратным холодильником 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в хлороформе. Органический раствор последовательно промывали 10 %-м водным раствором лимонной кислоты и водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали, и остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат-изопропиловый эфир и получали 220 мг (-)-7-/3-(R)-/1-(S)-трет-бутоксикарбониламиноэтил/-1-пирролидинил/-8-хлор-6-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (33в).

Точка плавления: 189 - 193°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -205° (с = 0.985, хлороформ).

Элементный анализ для  $C_{24}H_{26}ClF_2N_3O_3$ :

вычислено, (%): C 56.31; H 5.51; N 8.21;

найденно, (%): C 56.16; H 5.48; N 8.21.

В 10 мл трифторуксусной кислоты растворяли 200 мг соединения (33 в-) и раствор перемешивали 30 мин. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток растворяли в 1 н. водном растворе гидроокиси натрия и промывали хлороформом. Устанавливали pH водного слоя 7.4 хлористоводородной кислотой и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали. Остаток перекристаллизовывали из водного аммиака-этанола и получали 140 мг целевого соединения, указанного в названии примера (соединение 34в-) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 204 - 207°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -160.0° (с = 0.605, 0.1 н. NaOH).

Элементный анализ для  $C_{19}H_{20}ClF_2N_3O_3 \cdot H_2O$ :

вычислено, (%): C 53.09; H 5.38; N 9.77;

найденно, (%): C 53.20; H 5.17; N 9.66.

#### Ссылочный пример 31.

Этиловый эфир 2-(3-ацетокси-2,4,5-трифторбензоил)-3-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-акриловой кислоты, соединение (36в).

Смесь 1.0 г этилового эфира 3-ацетокси-2,4,5-трифторбензоил-уксусной кислоты (соединение формулы 35) (см. заявку на патент Японии № А-62-175485), 6 мл этилового эфира ортомуравьиной кислоты и 6 мл уксусного ангидрида нагревали при 120°C три ч при помешивании. Реакционную смесь выпаривают досуха при пониженном давлении, и остаток растворяли в 10 мл дихлорметана.

В 5 мл трифторуксусной кислоты растворяли 467 г (-)-цис-1-трет-бутоксикарбонил-амино-2-фторциклопропана (соединение 4в) и раствор перемешивали 20 мин с последующим выпариванием досуха при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 20 мл дихлорметана и в суспензию по каплям добавляли дихлорметановый раствор, содержащий 500 мг триэтиламина при охлаждении льдом с последующим перемешиванием в течение 10 мин. К раствору добавляли ранее приготовленный дихлорметановый раствор и смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Реакционную смесь последовательно промывали 10 %-м водным раствором лимонной кислоты и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия с последующим выпариванием при пониженном давлении и получали 1.25 г целевого соединения (36в).

Ссылочный пример 32.

(-)-Этиловый эфир 6,7-дифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (соединение 37в).

В 40 мл диоксана растворяли 1.25 г соединения (36в) и в раствор добавляли 440 мг карбоната калия и 10 мл воды, с последующим перемешиванием при комнатной температуре 19 ч. Реакционную смесь нейтрализовали хлористоводородной кислоты, концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 40 мл безводного диоксана и в раствор добавляли 300 мг 60 %-го гидрида натрия и 1 мл йодистого этила с последующим перемешиванием при комнатной температуре 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток экстрагировали хлороформом, промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали. Остаток перекристаллизовывали из изопропилового эфира и получали 235 мг целевого соединения формулы (37в) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 163 - 164°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -22.9° (с = 0.490, хлороформ).

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (СДCl<sub>3</sub>) δ млн. доли: 1.40 (3H, т, J = 7 Гц), 1.3 - 1.8 (2H, м), 3.7-4.0 (1H, м), 4.10 (3H, д, J = 2 Гц), 4.33 (2H, кв, J = 7 Гц), 4.35 (1H, дм, J = 63 Гц), 6.02 (1H, дд, J = 9 и 8.5 Гц), 8.55 (1H, с).

Элементный анализ для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>:

вычислено, (%): С 56.31; Н 4.13; N 4.10;

найдено, (%): С 56.62; Н 4.18; N 4.11.

Ссылочный пример 33-1.

(+)-цис-4-Амино-1-бензил-3-метил-2-оксопирролидин (45).

Смесь 5.13 г этилового эфира 1-бензил-3-метил-2-оксо-3-пирролидинкарбоновой кислоты (формулы 42) (см. заявку на патент Японии № А-62-4284), 40 мл 50 %-го этанола и 2 г гидроокиси натрия перемешивали при комнатной температуре 42 ч. К реакционной смеси добавляли 100 мл воды и смесь промывали хлороформом. Водный слой нейтрализовали хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали и получали 3.40 г (+)-1-бензил-2-оксо-3-пирролидинкарбоновой кислоты формулы (43) в виде бесцветных кристаллов.

Соединение (43) (3.40 г), 4.45 г дифенилфосфорилазида, 1.9 г триэтиламина и 50 мл трет-бутилового спирта смешивали, и смесь нагревали с обратным холодильником 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в

хлороформе. Раствор последовательно промывали 10 %-м водным раствором лимонной кислоты, 2 %-м водным раствором гидроокиси натрия и водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали и остаток очищали хроматографией на колонке силикагеля, используя смесь хлороформ-метанол в отношении 97.5 : 2.5 по объему в качестве элюента. Получали 1.76 г (+)-цис-1-бензил-4-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-4-оксопирролидин (соединение 44) в виде бесцветного масла.

В 15 мл трифторуксусной кислоты растворяли 1.76 г соединения (44). Через один час раствор концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 100 мл воды, и смесь промывали бензолом. Гидроокисью натрия устанавливали pH водного слоя 12.0 и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель выпаривали и получали целевое соединение (45) в виде бесцветного масла.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн.доли: 1.25 (3H, д,  $J = 7$  Гц), 1.44 (2H, с), 2.16 (1H, дт,  $J = 7$  Гц), 2.83 (1H, дд,  $J = 7$  и 8 Гц), 3.14 (1H, м), 3.38 (1H, дд,  $J = 7$  Гц и 8 Гц), 4.48 (2H, с), 7.28 (5H, с).

#### Ссылочный пример 33-2.

Получение оптических изомеров цис-4-амино-1-бензил-3-метил-2-оксопирролидина (45).

В 40 мл дихлорметана растворяли 4.17 г соединения (45) и 3.3 г пиридина и в этот раствор добавляли по каплям 7.7 г хлористого (S)-N-паратолуолсульфоната с последующим перемешиванием 4 ч.

Реакционную смесь последовательно промывали 1 н. хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором кислого карбоната натрия и водой, и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток подвергали хроматографии на колонке силикагеля, используя этилацетат в качестве элюента для выделения изомеров. Каждый из изомеров перекристаллизовывали из этилацетата и получали 3.3 г и 3.6 г цис-1-бензил-3-метил-4-/(S)-N-паратолуолсульфонилпропиламино/-2-оксопирролидина (46а) и (46в) соответственно.

#### Соединение формулы (46а).

Rf (тонкослойная хроматография на силикагеле: этилацетат);

точка плавления: 162°C;

$[\alpha]_D^{25}$ : - 87.3 ° ( $c = 0.735$ , хлороформ).

#### Соединение (46 в).

Rf (тонкослойная хроматография на силикагеле; этилацетат) 0.61;

точка плавления: 175 - 177°C;

$[\alpha]_D^{25}$ : -148.6° ( $c = 0.665$ , хлороформ).

#### Ссылочный пример 33-3.

(+)-цис-1-бензил-3 -трет-бутоксикарбониламино/-4-метил-пирролидин (соединение формулы 47а).

Смесь 3.23 г соединения (46а) и 50 мл концентрированной хлористоводородной кислоты нагревали с обратным холодильником пять часов с последующим концентрированием при пониженном давлении. К остатку добавляли 1 н. водный раствор гидроокиси натрия и раствор экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель выпаривали и получали 1.48 г соединения (45а) в виде бесцветного масла.

Этот продукт растворяли в 10 мл тетрагидрофурана, и раствор добавляли по каплям к суспензии из 2.0 г алюмогидрида лития в 50 мл тетрагидрофурана. Смесь нагревали с обратным холодильником 24 ч. К реакционной смеси по каплям добавляли 10 мл воды при охлаждении льдом и после перемешивания в течение 30 мин всякий нерастворившийся материал удаляли фильтрацией. К фильтрату добавляли 1.92 г 2-(трет-бутоксикарбонилоксиимино)-2-фенилацетонитрила (соединение Вос-ОН) с последующим перемешиванием 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и

остаток экстрагировали хлороформом. Экстракт последовательно промывали 5 %-м водным раствором гидроксида натрия и водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель удаляли.

Остаток очищали хроматографией на колонке силикагеля, используя смесь хлороформ-метанол (в отношении от 1:0 до 9:1 по объему) в качестве элюента и получали 1.76 г кристаллов. К полученному продукту добавляли н-гексан и смесь перемешивали, при этом в осадок выпадало *dl* - соединение. Кристаллы собирали фильтрацией, а фильтрат концентрировали. Процесс повторяли дважды, 100 миллиграммов *dl* -- соединения было получено из отфильтрованного осадка и 1.61 г целевого оптически активного соединения (47а) получали из маточного раствора.

Точка плавления: 48 - 52°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : +27.2° (C = 2.33, хлороформ).

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ мл.доли; 1.07 (3H, д, J = 7 Гц), 1.43 (9H, с), 1.78 - 2.02 (2H, м), 2.62 (2H, д, J = 5 Гц), 2.84 - 3.10 (1H, м), 3.55 (2H, с), 3.5-3.8 (1H, м), 4.8 - 5.2 (1H, широкий синглет), 7.23 (5H, с).

Ссылочный пример 33-4.

(-)-цис-Бензил-3 -трет-бутоксикарбониламино-4-метилпирролидин (соединение 47в).

Таким же образом, что и синтез соединения (47а), но взяв в качестве исходного соединения 3.52 г соединения (46в), получали 1.72 г целевого соединения (47в).

Точка плавления: 57-61°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : - 31.21°.

Пример для ссылки 33-5.

цис-3 -трет-Бутоксикарбониламино-4 -метилпирролидин (соединения формул 39а и 39в).

1.61 г соединения (47а), 1.5 г 5 %-ного палладия на угле и 80 мл этанола смешивали, и каталитическое восстановление проводили в течение пяти часов при облучении смеси инфракрасной лампой в атмосфере водорода при давлении 4 атмосферы. По окончании реакции катализатор удаляли фильтрацией, фильтрат концентрировали и получали 1.09 г неочищенного продукта в виде бесцветного масла. Продукт отверждали в виде карбоната при выдерживании и использовали без очистки.

Таким же образом, что и синтез соединения (39а), получали 1.1 г соединения (39в) в виде бесцветного масла из 1.70 г соединения (47в).

Ссылочный пример 34.

Этиловый эфир 2-(2,4,5-трифтор-3-метилбензоил)-3-(1,2-цис-2-фтор-1- циклопропил)-акриловой кислоты (соединение 50в).

Смесь 710 мг этилового эфира 2,4,5-трифтор-3 -метил-бензоилуксусной кислоты (получен из 2,4,5-трифтор-3-метилбензойной кислоты (48) (см. заявку на патент Японии № А-62-215572), 6 мл этилового эфира ортомуравьиной кислоты и 6 мл уксусного ангидрида нагревали два часа при помешивании. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, и остаток растворяли в 10 мл дихлорметана.

В 5 мл трифторуксусной кислоты растворяли 580 мг (-)-цис-1-трет-бутоксикарбониламино-2-фторциклопропана (4в) и раствор перемешивали 30 мин с последующим выпариванием досуха при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 20 мл дихлорметана и добавляли 700 мг триэтиламина при охлаждении льдом. После перемешивания в течение 10 мин добавляли полученный ранее дихлорметановый раствор и оставляли на ночь. Реакционную смесь промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали, остаток кристаллизовали из н-гексана и получали 787 мг целевого соединения (50в) в виде бледно-желтых кристаллов.

Ссылочный пример 35.

(-)-Этиловый эфир 6,7-дифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1 -циклопропил)-8-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3 -карбоновой кислоты (соединение формулы 51 в).

В 20 мл безводного диоксана растворяли 600 мг соединения (50в) и в раствор

добавляли суспензию из 100 мг 60 %-го гидрида натрия, промытого н-гексаном, в небольшом количестве безводного диоксана. Смесь перемешивали при комнатной температуре один час и в нее добавляли 10 мл 10 %-го водного раствора лимонной кислоты с последующим концентрированием при давлении. Выпавшие в осадок кристаллы собирали фильтрацией, последовательно промывали водой, небольшим количеством этанола и диэтиловым эфиром и получали целевое соединение (51 в) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 230 - 231°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -80.0° (с = 0.350, хлороформ).

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  млн.доли: 1.40 (3H, т, J = 7 Гц), 1.1 - 1.7 (2H, м), 2.71 (3H, д, J = 3.3 Гц), 3.77 - 3.98 (1H, м), 4.38 (2H, кв, J = 7 Гц), 4.85 (2H, дм, J = 64 Гц), 8.12 (1H, дд, J = 10 Гц), 8.54 (1H, д, J = 3 Гц).

Ссылочный пример 36.

(-)-6,7-Дифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-8-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (52в).

Смесь 480 мг соединения сложного эфира (51 в) и 10 мл концентрированной хлористоводородной кислоты нагревали при 120°C в течение 75 минут при помешивании. После охлаждения выпавшие в осадок кристаллы собирали фильтрацией, промывали водой и этанолом и получали 380 мг целевого соединения (52в) в виде бесцветных кристаллов.

Точка плавления: 204°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -60.0°C (с = 0.100, хлороформ).

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. доли: - 1.9 (2H, м), 2.80 (3H, д, J = 5.8 Гц), 4.1 - (1H, м), 4.15 (1H, дм, J = 64 Гц), 8.17 (1H, дд, J = Гц), 8.82 (1H, д, J = 4 Гц), 14.2 (1H, с).

Пример 16.

(-)-6-3-(R)-1-(S)-аминоэтил-1-пирролидинил-6-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-8-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, гидрохлорид (54 в).

Смесь 198 мг соединения (52в), 350 мг 3-(R)-1-(S)-трет-бутоксикарбониламиноэтилпирролидина, 5 мл диметил-сульфоксида и 1.5 г триэтиламина нагревали при 110-120°C пять часов при перемешивании. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлороформе, раствор промывали 10 %-м раствором лимонной кислоты, затем водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали.

Остаток подвергали препаративной тонкослойной хроматографии, проявленной смесью растворителя хлороформ-метанол в отношении 95:5 по объему и получали 110 мг 7-3-(R)-1-(S)-трет-бутоксикарбониламиноэтил-пирролидинил-5,7-дифтор-8-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (соединение 53в) в виде бледно-желтого порошка.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. доли: 1.24 (3H, д, J = 7 Гц), 1.45 (9H, с), 1.2-1.9 (2H, м), 2.52 (3H, с), 1.9 - 2.7 (3H, м), 3.2 - 4.2 (6H, м), 4.73 (1H, д, J = 8 Гц), 4.98 (1H, дм, J = 65 Гц), 7.77 (1H, д, J = 13 Гц), 8.70 (1H, д, J = 3.5 Гц).

К 110 мг соединения (53 в х) добавляли 5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты, и смесь перемешивали при комнатной температуре 10 мин с последующим выпариванием досуха при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси этанол-диэтиловый эфир и получали 62 мг целевого соединения (54в х), указанного в названии примера, в виде желтых кристаллов.

Точка плавления: 149-153°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -34.4 ° (с = 0.168, 1н. HCl).

Пример 17.

5-Амино-7-(7-амино-5-азаспиро/2,4/гептан-5-ил)-6,8-дифтор-1-(1-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (56в).

Смесь 100 мг (-)-5-амино-6,7,8-трифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (соединение 17в), 100 мг 7-трет-бутоксикарбониламино-5-азаспиро/2,4/ гептана (соединение 24в), 300 мг триэтиламина и

20 мл ацетонитрила нагревали с обратным холодильником 23 ч.

Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, и остаток растворяли в 100 мл хлороформа. Раствор последовательно промывали 10 %-м водным раствором лимонной кислоты и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали. Остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила и получали 120 мг 5-амино-7-фтор-3-трет-бутоксикарбонил-5-азаспиро[2,4]-гептан-5-ил-6,8-дифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-дихлорпропил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (соединение 55вв) в виде желтых игловидных кристаллов.

Точка плавления: 250 - 253°C.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. доли: 0.6 - 0.8 (2H, м), 0.8 - 1.0 (2H, м), 1.45 (9H, с), 1.3 - 1.8 (2H, м), 3.2 - 3.4 (1H, м), 3.6 - 3.9 (3H, м), 3.9 - 4.3 (2H, м), 4.85 (1H, дм,  $J = 68$  Гц), 4.7 - 5.0 (1H, широкий сигнал), 8.51 (1H, с).

В 5 мл трифторуксусной кислоты растворяли 120 мг соединения (55 вв) и раствор перемешивали 30 мин с последующим выпариванием досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлористоводородной кислоте, раствор промывали хлороформом. pH водного слоя устанавливали 7.4 и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из водной смеси аммиак-этанол и получали 65 мг целевого соединения формулы (56в х) в виде желтых кристаллов.

Точка плавления: 213-227°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -96.7° ( $c = 0.120$ , диметилформамид).

Пример 18.

7-фтор-4-(S)-амино-2-(S)-метил-1-пирролидинил-6-фтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтигидрин-3-карбоновая кислота (соединение 31в).

В 15 мл трифторуксусной кислоты растворяют 300 мг 4-(S)-амино-1-трет-бутоксикарбонил-2-(S)-метилпирролидина (32), раствор перемешивают при комнатной температуре 20 мин и затем выпаривают под вакуумом до сухого остатка. Остаток растворяют в 20 мл безводного ацетонитрила и к раствору прибавляют 150 мг соединения (30в) и 2 мл триэтиламина, после чего кипятят с обратным холодильником 15 мин. Реакционную смесь выпаривают под вакуумом до сухого остатка и к остатку прибавляют 1 н. HCl. Смесь промывают хлороформом. Водный слой подщелачивают 1 н. водным раствором NaOH и промывают хлороформом. pH водного слоя доводят до 7 и экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат и растворитель выпаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси водного раствора аммиака с этанолом и получают 130 мг указанного соединения (31 в).

Температура плавления: 247 -255°C (с разложением).

$[\alpha]_D^{25}$ : +120° ( $c = 0.950$ , 1 н. NaOH).

Элементный анализ для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$ :

вычислено, (%): C 55.36; H 5.06; N 15.19;

найдено, (%): C 55.50; H 5.25; N 14.97.

Пример 19.

5-Амино-6,8-дифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-7-пиперизинил-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота (соединение 57в).

Смесь 75 мг соединения (17в), 45 мг безводного пиперазина в 5 мл ацетонитрила кипятят с обратным холодильником 2 ч. Реакционную смесь выпаривают под вакуумом, остаток перекристаллизовывают из этанола и получают 72 мг целевого соединения (57 в) в виде желтых кристаллов.

Температура плавления: 230 - 239°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : +8.00° ( $c = 0.225$ , 1 н. NaOH).

Ссылочный пример 37.

8,7-дифтор-1-(1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигид-



рохинолин-3-кислота, BF<sub>2</sub>-хелат (38в).

Смесь 230 мг сложноэфирного соединения (37в) и 5 мл 42 % борофтористо-водородной кислоты нагревают при 110°C и перемешивании 2 ч. После охлаждения осадившиеся кристаллы собирают фильтрованием, промывают водой и получают 210 мг бесцветных кристаллов целевого соединения.

Температура плавления: 281 - 271°C.

Реакцией между цис-3-трет-бутоксикарбониламино-4-метилпирролидином (38а) и хелатным соединением (38в) получают 7-(цис-3-амино-4-метилпирролидинил)-8-фтор-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту (40ва). Кроме того, реакцией между аминосоединением (24в) и хелатным соединением (38в) получают 7-(7-амино-5-азаспиро[2,4]-гептан-5-ил)-6-фтор-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту (41 вв).

Ссылочный пример 38-1.

Этил водород циклобутан-1,1-дикарбоксилат.

К охлажденному льдом раствору 100 мл диэтилциклобутан-1,1-карбоксилата в 110 мл метанола добавили 290 мл 10 % (в/в) водного раствора гидроксида натрия при перемешивании в течение 60 мин. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Водный слой промыли хлороформом и подкислили концентрированной соляной кислотой до pH 2.5. Водный слой экстрагировали 200 мл этилацетата, и экстракт промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия. Экстракт просушили, и растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток очистили вакуумной дистилляцией. Получили 85 г продукта указанного в заголовке в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн: 1.30 (3H, т, J = 7.2 Гц), 1.9 - 2.2 (2H, м), 2.5 - 2.8 (4H, м), 4.25 (2H, кв, J = 7.2 Гц).

Ссылочный пример 38-2.

Этил 1-/-1 (R)-фенилэтил/амидо/-циклобутан-1-карбоксилат.

К охлажденному льдом раствору 55.5 г этилводород циклобутан -1,1- дикарбоксилата и 40.2 г триэтиламина в 300 мл хлороформа добавили раствор 38.6 г этилхлорформата в 100 мл хлороформа при перемешивании, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь охлаждали на водяной бане и к ней добавили при перемешивании раствор 40.2 г (R)-(+)-фенилэтиламина в 100 мл хлороформа, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь промыли 10 % (в/в) водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем высушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получили 88 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн: 1.24 (3H, т, J = 7.2 Гц), 1.48 (3H, д, J = 7.2 Гц), 1.7 - 2.2 (2H, м), 2.3 - 2.8 (4H, м), 4.22 (2H, кв, J = 7.2, Гц), 5.15 (1H, квинт. J = 7.2 Гц), 6.4 - 6.7 (1H, м), 7.36 (5H, с).

Ссылочный пример 38-3.

1 -/N/-1 -(P)-Фенилэтил/амино/-циклобутан-1-карбоновая кислота.

Смесь 88 г этил 1-/N/-1- (P)-фенилэтил/-амидо/-циклобутан-1-карбоксилата, 90 мл 20 % (в/в) водного раствора гидроксида натрия и 200 мл этанола перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавили 1000 мл воды и смесь промыли хлороформом. Водный слой охладили на водяной бане и подкислили концентрированной соляной кислотой. Смесь экстрагировали 900 мл этилацетата, экстракт промывали водой и сушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении, кристаллический остаток промыли н-гексаном и получили 73 г указанного в заголовке соединения.

Температура плавления: 103 - 106°C.

/α<sub>D</sub>: +55.5 ° (с = 0.804, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн: 1.50 (3H, д, J = 7.2 Гц), 1.7 - 2.2 (2H, м), 2.4 - 2.8 (4H, м), 5.18 (1H, квинт, J = 7.2 Гц), 6.90 (1H, шир. д, J = 7.2 Гц), 7.36 (5H, с), 8.90 (1H, шир. с).

Анализ:

подсчитано для  $C_{14}H_{17}NO_3$ : С 68.00; Н 6.93; N 5.66;

найдено: С 68.94; Н 6.86; N 5.52.

Ссылочный пример 38-4.

N-/1-(P)-Фенилэтил/-1 -ацетил-1-циклобутанкарбоксамид.

Смесь 20 г 1-/N-1-(R)-фенилэтил/амидо-/циклобутан-1-карбоновой кислоты, 100 мл тионил хлорида и 200 мл безводного бензола нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали хлорид кислоты в виде бесцветных кристаллов. К 600 мл безводного тетрагидрофурана добавили 33.5 г иодида меди, и смесь охладил до внутренней температуры -20°C в атмосфере азота. К охлажденной смеси добавили 100 мл эфирного раствора метиллития (1.6 М эфирный раствор, коммерчески доступный), в течение 30 мин. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 20 мин. К смеси по каплям добавили хлорид кислоты, полученный выше в 100 мл безводного тетрагидрофурана поддерживая внутреннюю температуру до -20°C и смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, и, затем, внутреннюю температуру повышали до комнатной. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавили 30 мл 1N хлористоводородной кислоты и растворитель удалили при пониженном давлении. К остатку добавили 1000 мл этилацетата и нерастворившийся материал удалили фильтрацией. Органический слой промыли 5 % (в/в) водным раствором тиосульфата натрия и водой, затем высушили. Растворитель удалили при пониженном давлении, кристаллический остаток промыли изопропиловым эфиром и получили 9.7 г указанного в заголовке соединения. Растворитель маточной жидкости удалили при пониженном давлении, и остаток очистили с помощью флэш-хроматографии (100 г силикагеля), элюировали смесь н-гексана и этилацетата (2:1 об/об). После очистки получили 2.8 г указанного в заголовке соединения.

Температура плавления: 57 - 60°C.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ч/млн: 1.45 (3H, д,  $J = 7.2$  Гц), 1.7- 2.2 (2H, м), 2.10 (3H, с), 2.3 - 2.7 (4H, м), 5.10 (1H, квинт,  $J = 7.2$  Гц), 5.8 -6.0 (1H, м), 7.30 (5H, м).

Анализ:

подсчитано для  $C_{15}H_{19}NO_2$ : С 73.44; Н 7.81; N 5.71;

найдено: С 73.12; Н 7.71; N 5.66.

Ссылочный пример 38-5.

N-/1-(P)-фенилэтил/-1-/1,1-этилендиоксиэтил/-1-циклобутанкарбоксамид.

Смесь 13.9 г M-/1-(P)-фенилэтил/-1-ацетил-1-циклобутанкарбоксамид, 15 мл этиленгликоля, каталитического количества паратолуолсульфоновой кислоты и 100 мл бензола нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. В течение реакции воду образованную во время реакции удаляли при помощи аппарата Ден-Старка. После охлаждения смесь промыли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и затем высушили. Растворитель удалили при пониженном давлении и получили 16.5 г соединения, указанного в заголовке в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ч/млн: 1.14 (3H, с), 1.48 (3H, д,  $J = 7.2$  Гц), 1.7-2.1 (2H, м), 2.1 -2.7 (4H, м), 4.10 (4H, с), 5.16 (1H, кв,  $J = 7.2$  Гц), 6.9 - 7.1 (1H, м), 7.40 (5H, с).

Ссылочный пример 38-6.

N-/1-(R)-фенилэтил/-1-/2-бром-1.1-этилендиоксиэтил/-1 - циклобутанкарбоксамид.

К 40 мл безводного диоксана по каплям добавили 13 г брома, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К раствору добавили раствор 18.3 г N-1-(R)-фенилэтил/-1-/1,1-этилендиоксиэтил/-1-цикло-бутанкарбоксамид в 50 мл безводного диоксана и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. К смеси добавили 2000 мл этилацетата и смесь промывали водным 5 % (в/в) раствором тиосульфата натрия и водой, затем высушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получили 16.5 г соединения, указанного в заголовке в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ч/млн: 1.14 (3H, с), 1.48 (3H, д,  $J = 7.2$  Гц), 1.7-2.1 (2H, м), 2.1 -2.7

(4H, м), 4.10 (4H, с), 5.16 (1H, кв, J = 7.2 Гц), 6.9 - 7.1 (1H, м), 7.40 (5H, с).

Ссылочный пример 38-6.

N-/1-(R)-фенилэтил/-1-(2-бром-1,1-этилендиоксэтил)-1-циклобутанкарбоксамида.

К 40 мл безводного диоксана добавили по каплям 13 г брома, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К раствору добавили раствор 18.3 г N-/1-(R)-фенилэтил/-1-/1,1-этилендиоксиэтил/-1-циклобутанкарбоксамида в 50 мл безводного диоксана и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. К смеси добавляли 2000 мл этилацетата и смесь промывали 5 % (в/в) водным раствором тиосульфата натрия и водой, затем высушили. Растворитель удалили при пониженном давлении и получили 23 г соединения, указанного в заголовке в виде желтого масла. Этот продукт использовали в следующей реакции без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн: 1.48 (3H, д, J = 1.2 Гц), 1.6 - 2.1 (2H, м), 2.1 - 2.7 (4H, м), 3.34 (2H, АВ-кв, J = 11 Гц), 4.0 - 4.6 (4H, м), 5.10 (1H, квинт, J = 7.2 Гц), 6.70 (1H, шир, д, J = 7.2 Гц), 7.36 (5H, с).

Ссылочный пример 38-7.

5,8-Диоксо-6-/1-(P)-фенилэтил/-6-азаспиро/3,4/-октан-8-этиленацеталь.

Раствор 32.4 г N-/1-(P)-фенилэтил/-1-/2-бром-1,1-этилендиоксиэтил/-1-циклобутанкарбоксамида в 150 мл безводного N,N-диметилформамида охлаждали на ледяной бане и к раствору добавили суспензию 4.2 г 60 % гидрида натрия (масляную дисперсию, масло удалили до использования промыванием н-гексаном) в маленьком количестве безводного N,N-диметилформамида. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили 500 мл этилацетата и смесь промыли 10 % (в/в) водным раствором лимонной кислоты и водой, затем высушили. Растворитель удалили при пониженном давлении, и остаток очистили флэш-хроматографией на колонке с 500 г силикагеля, элюируя смесью н-гексана и этилацетата (2:1 об./об.) и получили 23 г соединения, указанного в заголовке в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн: 1.48 (3H, д, J = 7.2 Гц), 1.6 - 2.6 (6H, м), 2.80 (1H, д, J = 10.5 Гц), 3.08 (1H, д, J = 10.5 Гц), 3.96 (4H, м), 5.52 (1H, кв, J = 7.2 Гц), 7.30 (5H, с).

Ссылочный пример 38-8.

5,8-Диоксо-5-/1-(R)-фенилэтил/-6-азаспиро/3,4/-октан.

Смесь 23 г 5,8-диоксо-6-/1-(R)-фенилэтил/-6-азаспиро /3,4/-октан-8-этилен-ацетала, 2 г п-толуолсульфоновой кислоты, 200 мл уксусной кислоты и 100 мл воды нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 7 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавили 300 мл этилацетата, и смесь промывали 1 водным раствором гидроксида натрия и водой, затем высушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и кристаллический остаток промывали изопропиловым эфиром и получили 15 г соединения, указанного в заголовке. Соединение, указанное в заголовке было также получено из маточного раствора.

Температура плавления: 68 - 69°C.

/α<sub>D</sub>: +171.2° (с = 0.819, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн: 1.56 (3H, д, J = 7.2 Гц), 1.8 - 2.8 (6H, м), 3.32 (1H, д, J = 17.5 Гц), 3.68 (1H, д, J = 17.5 Гц), 5.78 (1H, кв, J = 7.2 Гц), 7.32 (5H, с).

Анализ:

подсчитано для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: С 74.05; Н 7.04; N 5.76;

найдено: С 74.21; Н 7.05; N 5.62.

Ссылочный пример 38-9.

6-/1-(R) Фенилэтил-8-гидроксиимино-5-оксо-6-азаспиро/3,4/октан.

К раствору 15 г хлористоводородного гидроксилamina в 100 мл этанола добавили 18 г триэтиламина. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем при 70°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавили хлороформ. Слой хлороформа промыли водой, 10 % (в/в) водным раствором

лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток в виде твердого вещества промывали изопропиловым эфиром. Получили 12 г соединения, указанного в заголовке в виде бесцветных кристаллов.

Температура плавления: 203 - 208°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн: 1.56 (3H, д, J = 7.2 Гц), 1.9 - 2.8 (6H, м), 3.68 (1H, д, J = 17 Гц), 4.08 (1H, д, J = 17 Гц), 5.64 (1H, кв, J = 7.2 Гц), 7.32 (5H, с).

Ссылочный пример 38-10.

8-Амино-5-оксо-6-1-(R)-фенилэтил/-6-азаспиро/3,4/-октана.

К раствору 8.75 г 6-1-(R)-фенилэтил/-8-гидроксиимина-5-оксо-6-азаспиро/3,4 /октан в 300 мл метанола добавили 26 мл никель - Реней, и восстановление проводили при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 14.5 ч. Катализатор удаляли фильтрацией и растворитель удаляли при пониженном давлении. Используя ту же самую процедуру, восстановили 1.65 г 6-1-(R)-фенилэтил/-8-гидроксиимино-5-оксо-6-азаспиро /3,2/-октана, используя 5 мл никель-Реней. Объединенный сырой продукт очищали хроматографией на колонке, используя 380 г силикагеля. Из фракции элюента 1 % (об/об) метанольного раствора хлороформа получили 3.2 г менее полярного изомера соединения, указанного в заголовке, и 1.8 г его более полярного изомера и получили 4.4 г смеси.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (менее полярного изомера) δ ч/млн: 1.48 (3H, д, J = 7.2 Гц), 1.70 - 2.40 (6H, м), 2.50 (1H, дд, J = 7.2 Гц), 12.6 Гц), 3.20 -3.52 (2H, м), 5.50 (1H, кв, J = 7.2 Гц), 7.32 (5H, с).

Ссылочный пример 38-11.

8-Амино-6-1-(R)-фенилэтил/-6-азаспиро/3,4/октан (из менее полярного аминок соединения).

К охлажденному льдом раствору 3.2 г 8-амино-5-оксо-6-1-(R)-фенилэтил/-6-азаспиро/3,4/октана в 130 мл безводного тетрагидрофурана постепенно добавили 1 г литий алюминий гидрида, затем смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2.5 ч. После охлаждения реакционной смеси льдом, в нее добавили в следующем порядке: 1 мл воды, 1 мл 15 % (в/в) водного раствора гидроокиси натрия и 3 мл воды. Нерастворимый материал удаляли при пониженном давлении и получили 2.9 г соединения, указанного в заголовке.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн: 1.22 - 1.50 (1H, м), 1.35 (3H, д, J = 7.2 Гц), 1.50 - 2.00 (6H, м), 2.60 -3.50 (3H, м), 2.67 (2H, шир. с), 7.32 (5H, с).

Ссылочный пример 38-12.

8-трет-Бутоксикарбониламино-6-1-(1H-фенилэтил/-6-азаспиро/3,4/-октан.

К охлажденному льдом раствору 2.9 г 8-амино-6-1-(R)-фенилэтил/-6-азаспиро/3,4/октана в 30 мл тетрагидрофурана добавили 3.3 г 2-трет-бутоксикарбониламино/-2-фенилацетонитрила и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удалили при пониженном давлении и к остатку добавили 800 мл этилацетата. Смесь три раза промывали 1 N водным раствором гидроокиси натрия, затем сушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией, используя 50 г силикагеля. Из фракции элюанта 1 % (об/об) метанольного раствора хлороформа получили 4.1 г соединения, указанного в заголовке.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн: 1.32 (3H, д, J = 7.2 Гц), 1.47 (9H, с), 1.60 - 2.20 (6H, м), 2.30 - 2.90 (4H, м), 3.60 (1H, кв, J = 7.2 Гц), 3.80 -4.15 (1H, м), 4.90 (1H, шир. с), 7.28 (5H, с).

Ссылочный пример 38-13.

8-трет-Бутоксикарбониламино-6-азаспиро/3,4/октан.

К раствору 4.1 г 8-трет-бутоксикарбониламино-6-1-(R)-фенилэтил-6-азаспиро/3,4/октана в 60 мл этанола добавили 4.5 г 5 % палладия на угле (50 % влажн.) и проводили реакцию восстановления в атмосфере 4-х атомов водорода в течение 5 ч. Во время

реакции восстановления реакционный сосуд нагревали облучением вольфрамовой лампы. После 1 ч с начала реакции восстановления добавили 2 г катализатора. Катализатор удалили фильтрацией, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Получили 2.88 г соединения, указанного в заголовке.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн: 1.47 (9H, с), 1.70-2.40 (6H, м), 2.90 - 3.60 (4H, м), 4.20 (1H, шир. с).

#### Ссылочный пример 38-14.

8-трет-Бутоксикарбониламино-6-азаспиро/3,4/ октан (из аминсоединения более высокой полярности).

К смеси 1.8 г соединения амина с более низким значением R<sub>f</sub> полученного в ссылочном примере 38-10 в 80 мл безводного тетрагидрофурана добавили: 1 г литий алюминий гидрида. Смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 13 ч. После охлаждения добавили 1 мл воды, 15 % (в/в) водного раствора гидроокиси натрия, 3 мл воды к смеси и смесь перемешивали в течение 30 мин. Нерастворимый материал удалили фильтрацией. Фильтрат высушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель удалили при пониженном давлении. Получили 1.6 г 8-амино-6-/-1-(R)-фенилэтил/-6-азаспиро/3,4/ октана в виде бесцветного масла. Смесь 1.6 г продукта, полученного выше, 20 мл безводного тетрагидрофурана и 2 г 2-/-трет-бутоксикарбониламино/-2-фенилацетонитрила перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавили 50 мл этилацетата и смесь промывали 1 водным раствором гидроокиси натрия и водой и затем сушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя 50 г силикагеля. Из фракции, элюированной смесью хлороформа и метанола (99:1 об/об), получили 1.9 г производного 8-/-трет-бутоксикарбониламино/. Смесь 1.75 г производного 8-/-трет-бутоксикарбониламино/, полученного выше, 2.5 г 5 % Pd/C (50 % влажн.) в 40 мл этанола встряхивали в атмосфере 3-х атомов водорода в течение 6 ч. Во время реакции реакционный сосуд нагревали излучением вольфрамовой лампы. Катализатор удалили фильтрацией, растворитель удалили при пониженном давлении из фильтрата и получили 1.24 г 8-трет-бутоксикарбониламино-6-азаспиро/3,4/октана более высокой полярности.

#### Пример 20.

(-)-7-/-8-Амино-6-азаспиро/3,4/-октан-6-ил/-8-хлор-6-1-/-1,2-цис-2-фтор-1-циклопропил/-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3 -карбоновая кислота (58в).

К раствору 412 мл карбоновой кислоты (12в) в 10 мл безводного ацетонитрила добавили 409 мл менее полярного изомера 8-трет-бутоксикарбониламино-6-азаспиро/3,4/ октана, полученного в ссылочном примере 38-12 и 2 мл триэтиламина, и смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении. К остатку добавили 15 мл концентрированной хлористоводородной кислоты, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь промывали хлороформом, и водный слой подщелачивали добавлением водного раствора гидроокиси натрия. Смесь промывали хлороформом, и доводили pH водного слоя до 7. Водный слой экстрагировали из 60 мл хлороформа, и экстракт сушили. Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток очищали перекристаллизацией из смеси аммиачная вода и этанол, и получили около 300 мг сырого продукта, указанного в заголовке. Примерно 200 мг сырого продукта очищали с помощью препаративной ТСХ, используя проявляющий растворитель, состоящий из смеси: CHCl<sub>3</sub>: MeOH : H<sub>2</sub>O = 7:3:1 (об/об), 130 мг соединения, указанного в заголовке получили после перекристаллизации из смеси: аммиачная вода и этанола, продукта полученного после очистки препаративной ТСХ.

Температура плавления: 185-141°C.

/α<sub>D</sub>: -152.43 ° (с = 0.925, 1N NaOH).

#### Ссылочный пример 39-1.

N-/-1-(R)-фенилэтил/-3-оксобутанамид.

К раствору 31 г фенилэтиламина в 15 мл сухого дихлорметана по каплям добавили раствор 21 г diketона в 15 мл сухого дихлорметана на ледяной бане, во время добавления самая высокая температура реакции равнялась 15°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь промывали 10 % (вес/объем) лимонной кислоты (водный раствор) и затем сушили, и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем сушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 53.7 г указанного в названии примера соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ч/млн: 1.48 (3H, д,  $J = 5.4$  Гц), 2.24 (3H, с), 3.40 (2H, с), 5.14 (1H, кв,  $J = 5.4$  Гц), 7.35 (5H, с).

Ссылочный пример 39-2.

2,2-Диметил-N-/1-(R)-фенилэтил/-3-оксо-бутанамид.

К раствору 48.5 г N-/1-(R)-фенилэтил/-3-оксо-бутанамида в 250 мл сухого N,N-диметилформамида добавили 84 г метилиодида. К смеси добавили 65.3 г карбоната калия при охлаждении льдом, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение недели. Нерастворимый материал удаляли фильтрацией, и фильтрат концентрировали до суха. К остатку добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и сушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 50 г сухого кристаллического продукта указанного в названии примера. Сырой продукт промывали изопропиловым эфиром и получали 33 г продукта, указанного в названии примера.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ч/млн: 1.40 (3H, с), 1.42 (3H, с), 1.50 (3H, д), 2.17 (3H, с), 5.08 (1H, кв,  $J = 5.4$  Гц), 7.32 (5H, с).

Ссылочный пример 39-3.

2-Метил-2-/1-метил-1-(N-(R)-1-фенилэтил) карбамоил/-этил/-1,3-диоксолан.

К раствору 11.65 г 2,2-диметил-N-/1-(R)-фенилэтил/-3-оксо-бутанамида в 220 мл бензола добавили 18 г этиленгликоля и 1 г п-толуолсульфоновой кислоты. Смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3-х дней. Воду, образующуюся во время реакции, удаляли с помощью аппарата Дин-Старка. После охлаждения реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и органический слой отделяли. Органический слой сушили, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Получали 15.2 г соединения, указанного в названии примера.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ч/млн: 1.20 (3H, с), 1.22 (3H, с), 1.23 (3H, с), 1.50 (3H, д,  $J = 5.4$  Гц), 3.95 (4H, с), 5.12 (1H, кв,  $J = 5.4$  Гц), 7.12 (1H, шир. с), 7.32 (5H, с).

Ссылочный пример 39-4.

2-Бромметил-2-/1-метил-1-/1-метил-1-/N-(R)-фенил-этил/карбамоил/этил-1,3-диоксолан.

К раствору (37.68 г 2-метил-2-/1-метил-1-/N-(R)-фенилэтил/карбамоил/этил/-1,3-диоксолана в 400 мл 1,4-диоксана добавили по каплям 22 г брома, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение, примерно, 4-х ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавили хлороформ. Смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, 5 % (в/в) водным раствором тиосульфата натрия и водой, затем сушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получили 45.25 г соединения, указанного в названии примера.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ч/млн: 1.24 (3H, д,  $J = 3.6$  Гц), 1.42 (3H, с), 1.54 (3H, с), 3.58 (2H, АВ кв,  $J = 10.8$  Гц), 3.90 - 4.50 (4H, м), 5.05 (1H, кв,  $J = 3.6$  Гц), 7.00 (1H, шир. с), 7.30 (5H, с).

Ссылочный пример 39-5.

9,9-Диметил-8-оксо-7-/1-(R)-фенилэтил/-7-аза-1,4-диоксаспиро /4,4/нонан.

К раствору 45.25 г 2-бромметил-2-/1-метил-1-/N-(R)-фенилэтил/карбамоил/этил-1,3-диоксолана в 150 мл сухого N,N-диметилформамида добавили 6.5 г 60 % гидрида натрия, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, и смесь экстрагировали бензолом. Экстракт промывали водой и сушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали ко-

лоночной хроматографией с 250 г силикагеля, элюируя смесью: н-гексан и этилацетат (3:1, по объему). Получили 18.23 г соединения, указанного в названии примера.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн: 1.18 (3H, д, J = 4.0 Гц), 1.50 (3H, с), 1.58 (3H, с), 3.04 (2H, АВ, кв, J = 10 Гц), 3.75 - 4.10 (4H, м), 5.60 (1H, кв, J = 4 Гц), 7.32 (5H, с).

Ссылочный пример 39-6.

3,3 -Диметил-1 -/1 -(R)-фенилэтил/-пирролидин-2,4-дион.

Смесь 18.23 г 9,9-диметил-8-оксо-7-/1-(R)-фенилэтил/-7-аза-1,4-диоксаспиро(4,4)нонана, 70 мл 1 хлористоводородной кислоты, 20 г п-толуолсульфоновой кислоты в 250 мл ацетона нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20 ч. Во время реакции еще добавили 20 г п-толуолсульфоновой кислоты. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и сушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией с 300 г силикагеля, элюируя смесью н-гексан и этилацетат (4:1 по объему), получили 11.85 г соединения, указанного в названии примера.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн: 1.20, 1.26 (каждый 3H, с), 1.60 (2H, АВ, кв, J = 16 Гц), 5.80 (1H, кв, J = 7.2 Гц), 7.32 (5H, с).

Ссылочный пример 39-7.

3,3 -Диметил-4-гидроксиимино-1 -/1 -(R)-фенилэтил/-пирролидин-2-он.

К раствору 11.85 г 3,3-диметил-1-/1-(R)-фенилэтил/-пирролидин-2,4-диона в 100 мл этанола добавили 8 г хлоргидрата гидроксилamina и 45 мл триэтиламина. Смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали 10 % (в/об.) водным раствором лимонной кислоты и водой, затем сушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получили 11.5 г соединения, указанного в названии примера.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн: 1.30, 1.34 (каждый 3H, с), 1.58 (3H, д, J = 7.2 Гц), 3.90 (2H, АВ кв, J = 16.2 Гц), 5.65 (1H, кв, J = 7.2 Гц), 7.36 (5H, с).

Ссылочный пример 39-8.

4-Амино-3,3 -диметил-1 -/1 -(R)-фенилэтил/-пирролидин-2-он.

К раствору 8.75 г 3,3-диметил-4-гидроксиимино-1 -/1 -(R)-фенилэтил/-пирролидин-2-она в 300 мл метанола добавили 20 мл катализатора Никель-Ренея и проводили реакцию восстановления в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16ч. Катализатор удаляли фильтрацией, и растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя 300 г силикагеля. Из фракции, элюированной смесью метанола и хлороформа (1:30 по объему), получили 3.75 г менее полярного изомера соединения, указанного в названии примера и 10.2 г смеси менее полярного и более полярного соединения указанного в названии примера.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (менее полярного изомера) δ ч/млн; 0.95, 1.18 (каждый 3H, с), 1.52 (3H, д, J = 7.2 Гц), 2.40 - 2.55 (1H, м), 3.00 - 3.50 (2H, м), 5.52 (1H, кв, J = 7.2 Гц), 7.30 (5H, с).

Ссылочный пример 39-9.

4-Амино-3,3 -диметил-1 -/1 -(R)-фенилэтил/-пирролидин (из менее полярного аминсоединения).

К охлажденному льдом раствору 3.7 г 4-амино-3,3 -диметил-1-/1-(R)-фенилэтил/-пирролидин-2-она в 150 мл безводного тетрагидрофурана постепенно добавили 2 г литий алюминий гидрида, затем смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2.5 ч. После охлаждения льдом к реакционной смеси добавили в следующем порядке: 2 мл воды, 2 мл 15 % (в/в) водного раствора гидроокиси натрия и 6 мл воды. Нерастворившийся материал удаляли фильтрацией, растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении и получили 3.69 г соединения, указанного в названии примера. Продукт использовали в последующей реакции без дальнейшей очистки.

#### Ссылочный пример 39-10.

##### 4-трет-Бутоксикарбониламино-3,3 -диметил-1 -/1 -(R)-фенилэтил/-пирролидин.

К охлажденному льдом раствору 3.69 г 4-амино-3,3 -диметил-1 -/1 -(R)-фенилэтил/-пирролидина в 40 мл безводного тетрагидрофурана добавили 4.92 г 2-/трет-бутоксикарбониламино/-2-фенилацетонитрила и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении и к остатку добавили этилацетат. Смесь промыли 1N водным раствором гидроокиси натрия три раза, затем сушили. Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя 200 г силикагеля, элюируя хлороформом, содержащим от 1 % до 5 % метанола, получили 4.32 г соединения, указанного в названии примера.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ч/млн: 1.00, 1.16 (каждый 3H, с), 1.40 (3H, д,  $J = 7.2$  Гц), 1.52 (9H, с), 2.00 - 3.62 (5H, м), 3.84 - 4.10 (1H, м), 4.90 (1H, шир. с), 7.38 (5H, с).

#### Ссылочный пример 39-11.

##### 4-трет-Бутоксикарбониламино-3,3-диметил-пирролидин.

К раствору 4.32 г 4-трет-бутоксикарбониламино-3,3 -диметил-1 -/1 -(R)-фенилэтил/-пирролидина в 90 мл этанола добавили 4 г катализатора - 10 % палладия на угле и проводили реакцию восстановления в атмосфере водорода (4 атома) в течение 7 ч. Во время реакции реакционный сосуд нагревали облучением вольфрамовой лампой. Катализатор удаляли фильтрацией, и растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении. К остатку добавили этилацетат, и смесь промыли 10 % (в/объем) водным раствором лимонной кислоты дважды. Слой лимонной кислоты подщелачивали добавлением водного раствора гидроокиси натрия. Смесь экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили, растворитель удаляли при пониженном давлении и получили 2.5 г соединения, указанного в названии примера.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ч/млн: 0.93, 1.08 (каждый 3H, с), 1.48 (9H, с), 2.30 - 4.00 (6H, м), 4.50 (1H, шир.с).

#### Пример 21.

##### (-)-7-4-Амино-3,3-диметил-1-пирролидинил/-8-хлор-6-фтор-1-/2-(S)-фтор-1-(R)-циклопропил/-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота (59 в).

К раствору 476 мг карбоновой кислоты (12В) в 15 мл безводного ацетонитрила добавили 800 мг менее полярного изомера 4-трет-бутоксикарбониламино-3,3 -диметилпирролидина, полученного в ссылочном примере 39-12 и 2 мл триэтиламина и смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 6.5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя 150 г силикагеля и элюант-3.5 и 10 % метанольный раствор хлороформа и смесь:  $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} : \text{H}_2\text{O} = 7:3:1$  (по объему), получили 7-/4-трет-бутоксикарбониламино-3,3 -диметил-1-пирролидинил/-8-хлор-6-фтор-1-/2-(S)-фтор-1-(R)-циклопропил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновую кислоту. Этот продукт перекристаллизовывали из смеси н-гексана и этилацетата и получили 550 мг кристаллического продукта. К этому добавили концентрированной хлористоводородной кислоты, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь промывали хлороформом и к водному слою добавили водный раствор гидроокиси натрия до pH, равному 7. Смесь экстрагировали хлороформом, и экстракт сушили, растворитель удаляли при пониженном давлении и продукт в остатке очищали препаративной ТСХ, используя смесь:  $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} : \text{H}_2\text{O} = 7:3:1$  (по объему) в качестве проявляющего раствора. После перекристаллизации смесью аммиачной воды и этанола продукта, полученного очисткой препаративной ТСХ, получили 170 мг соединения, указанного в названии примера.

Температура плавления: 118-121°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : - 13.08 ( $c = 0.764$ , 1N NaOH).

Анализ:

подсчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2\text{Cl}$ : C 55.41, H 4.89, N 10.20;  
найденно: C 55.22, H 4.93, N 9.69.



Ссылочный пример 40-1.

7-Гидрокси-5-/-1-(R)-фенилэтил/-4-оксо-5-азаспиро (2,4)-гептан.

К раствору 2.1 г 5-/-1-(R)-фенилэтил/-4,7-диоксо-5-азаспиро (2,4)-гептана в 50 мл метанола добавили 189 мг гидрокси натрия при температуре 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. При охлаждении льдом к смеси добавили 1N раствор хлористоводородной кислоты. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток экстрагировали четырьмя порциями по 70 мл этилацетата. Экстракт промывали 30 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, 30 мл насыщенного раствора хлорида натрия, затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя силикагель и смесь н-гексан и этилацетат (2:1 или 3:1 по объему) в качестве элюента. Получили 1.71 г соединения, указанного в названии примера в виде бесцветного масла.

Ссылочный пример 40-2.

7-Ацетокси-5-/-1-(R)-Фенилэтил/-4-оксо-5-азаспиро-(2.4) гептан.

К смеси 1.7 г 7-гидрокси-5-/-1-(R)-фенилэтил/-4-оксо-5-азаспиро (2,4) гептана, 7.0 мл триэтиламина, 100 мг 4-диметиламинопиридина в 70 мл дихлорметана добавили по каплям 2.4 мл уксусного ангидрида. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем вливали в 50 мл воды. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали из двух порций по 50 мл дихлорметана. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия и высушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавили простой эфир. Не растворившийся материал удаляли фильтрацией через цеолитный слой. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем, используя в качестве элюента смесь н-гексан и этилацетат (2:1 по объему). Получили два диастереоизомерных продукта соединения, указанного в названии примера. Один продукт представлял собой соединение более высокой полярности (573.3 мг), другой - менее полярное соединение (вес 289.5 мг). И, кроме того, было получено 668.8 мг смеси двух указанных соединений. В последующем примере описываются реакции, в которых в качестве исходного продукта используется соединение с более высокой полярностью, полученное в ссылочном примере 40-2.

Ссылочный пример 40-3.

7-Гидрокси-5 -/1 -(R)-фенилэтил/-5 – азаспиро (2.4)-гептан (из ацетотоксисоединения более высокой полярности).

К раствору 565 мг 7-ацетокси-5-/-1-(R)-фенилэтил/-4-оксо-5-азаспиро(2,4)гептана в 12 мл тетрагидрофурана добавили 152 мг литийалюминий гидроида при температуре 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 30 мин. К смеси, охлажденной до 0°C, добавили в следующем порядке: 150 мкл воды, 150 мкл 15 % раствора гидроокиси натрия и 450 мкл воды. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Не растворившийся продукт удаляли фильтрацией через слой Цеолита. Фильтрат концентрировали досуха, и остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем, используя в качестве элюента смесь хлороформа и метанола (10:1 по объему). Получили 445.9 мг соединения, указанного в названии примера в виде бесцветного масла,

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.45 (1H, ддд, J = 4.5, 6.0, 9.5 Гц), 0.55 (1H, ддд, J = 4.5, 6.0, 9.5 Гц), 0.69 (1H, ддд, J = 4.5, 6.0, 10.0 Гц), 0.87 (1H, ддд, J = 4.5, 6.0, 10.0 Гц), 1.38 (3H, д, J = 7.0 Гц), 2.12 - 2.22 (1H, шир. ), 2.26 (1H, д, J = 9.0 Гц), 2.57 (1H, д, J = 9.0 Гц), 2.73 (1H, дд, J = 5.0, 10 Гц), 3.02 (1H, дд, J= 2.0, 10.0 Гц), 3.27 (1H, кв, J = 7.0 Гц). 3.63 - 3.75 (1H. шир.), 7.21 (5Hм).

Пример 22.

δ-Хлор-6-фтор-1 -/2-(S)-фтор-1 -(R)-циклопропил-7-/7-гидрокси-5-азаспиро (2.4)гептан-5-ил/1.4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

К раствору 440 мг 7-гидрокси-5-/-1-(R)-фенилэтил/-5-азаспиро(2,4)-гептана в 25 мл

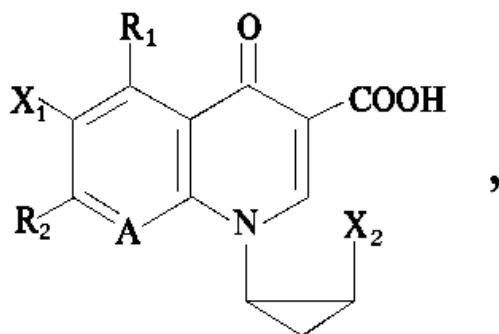
метанола добавили 300 мг 10 % Pd/C. Смесь перемешивали энергично в атмосфере водорода от 4 до 5 кг/см<sup>2</sup> в течение 2.5 ч. Не растворившийся материал удаляли фильтрацией через слой Цеолита и фильтрат концентрировали досуха. Получили 7-гидрокси-5-азаспиро (2,4)гептана с количественным выходом. Смесь 79 г 7-гидрокси-5-азаспиро (2,4) гептана, 95.3 мг 8-хлор-6,7-дифтор-1-/2-(S)-фтор-1-(R)-циклопропил-/1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты, 279 мкл триэтиламина в 7 мл ацетонитрила нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения к смеси добавили 1 раствор хлористоводородной кислоты, и смесь экстрагировали четырьмя порциями по 26 мл хлороформа. Экстракт промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из этанола и получили 69.7 мг соединения, указанного в названии примера в виде желтых иголок.

Анализ:

подсчитано для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C 55.60; H 4.67; N 6.83;  
найденно; C 55.84; H 4.37; N 6.87.

### Формула изобретения

1. Производное N<sub>1</sub>-(1,2-цис-2-галогеноциклопропил)-замещенной пиридон-карбоновой кислоты, представленное формулой I



где R<sub>1</sub> - аминогруппа или атом водорода; R<sub>2</sub> - пирролидинил, который может иметь более одного заместителя, выбранного из группы, включающей C<sub>1-6</sub> - алкил, аминогруппу, аминозамещенный алкил C<sub>1-6</sub>; азаспиро /2,4/ гептан-5-ил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, включающей аминогруппу и гидроксильную группу; азаспиро /3,4/ октан-6-ил, который может иметь в качестве заместителя аминогруппу, или пиперазинил; А - С-Х<sub>3</sub> или атом азота; Х<sub>1</sub>-Х<sub>2</sub> - могут быть одинаковыми или различными, каждый обозначает атом галогена; Х<sub>3</sub> - атом галогена, атом водорода, алкильная группа, имеющая от 1 до 6 атомов углерода, или алкоксигруппа, имеющая от 1 до 6 атомов углерода, при условии, что случай, при котором R<sub>1</sub> обозначает атом водорода, а R<sub>2</sub> является пиперазином или -4-алкил, замещенным пиперазиновым остатком, исключается, или его хлористоводородная соль.

2. Соединение по п. 1, в котором R<sub>2</sub> обозначает циклическую аминогруппу, производную циклического амина, содержащего единичный стереоизомер или его соль.

3. Соединение по п. 2, в котором R<sub>2</sub> обозначает 3-аминопирролидиниловую группу или его соль.

4. Соединение по п. 2, в котором R<sub>2</sub> обозначает 7-амино-5-азаспиро /2,4/ гептан-5-ил или его соль.

5. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что R<sub>2</sub> представляет 8-амино-6-азаспиро /3,4/ октан-6-ил или его соль.

6. Соединение по п. 1, в котором Х<sub>2</sub> обозначает атом фтора.

Таблица 1

## Антимикробная активность (МИК мкг/мл)

Бактерия	Соединения							
	9a	9b	13a	13b	18a	18b	26bb	26aa
<i>E. coli</i> , NIHJ	0.10	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
<i>Pr. vulgaris</i> , 08601	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
<i>Ser. marcescens</i> , 10100	0.20	0.10	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.10
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32104	0.39	0.10	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.39
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32121	0.10	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.10
<i>S. aureus</i> , 209 P	0.10	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
<i>S. epidermidis</i> , 56500	0.39	0.39	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.20
<i>Str. faecalis</i> , ATCC 19433	1.57	0.79	0.20	0.20	0.20	0.10	0.20	0.39
Бактерия	Соединения							
	26ba	26ab	31b	34b	54b	56b	58b	59b
<i>E. coli</i> , NIHJ	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
<i>Pr. vulgaris</i> , 08601	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
<i>Ser. marcescens</i> , 10100	<0.1	<0.1	0.10	<0.1	0.10	<0.1	<0.1	<0.1
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32104	0.20	0.20	0.20	0.10	0.20	<0.1	0.10	0.20
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32121	0.10	<0.1	0.10	<0.1	0.10	<0.1	<0.1	<0.1
<i>S. aureus</i> , 209 P	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
<i>S. epidermidis</i> , 56500	0.20	0.10	0.20	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
<i>Str. faecalis</i> , ATCC 19433	0.39	0.20	0.39	<0.1	0.10	0.10	<0.1	0.10

Таблица 2

## Противомикробная активность (МИК, мкг/мл)

Бактерия	Соединение				
	CPFХ	Me-CPFХ	#44	#46	Ex 1
<i>E. coli</i> , NIHJ	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
<i>Pr. vulgaris</i> , 08601	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
<i>Ser. marcescens</i> , 10100	<0.1	0.10	0.10	0.10	<0.1
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32104	<0.1	0.20	0.39	0.20	<0.1
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32121	<0.1	<0.1	0.20	0.20	<0.1
<i>S. aureus</i> , 209 P	0.10	0.20	<0.1	<0.1	0.10
<i>S. epidermidis</i> , 56500	0.20	0.39	<0.1	<0.1	0.10
<i>Str. faecalis</i> , ATCC 19433	0.78	0.78	0.10	0.10	0.39

Известные соединения:

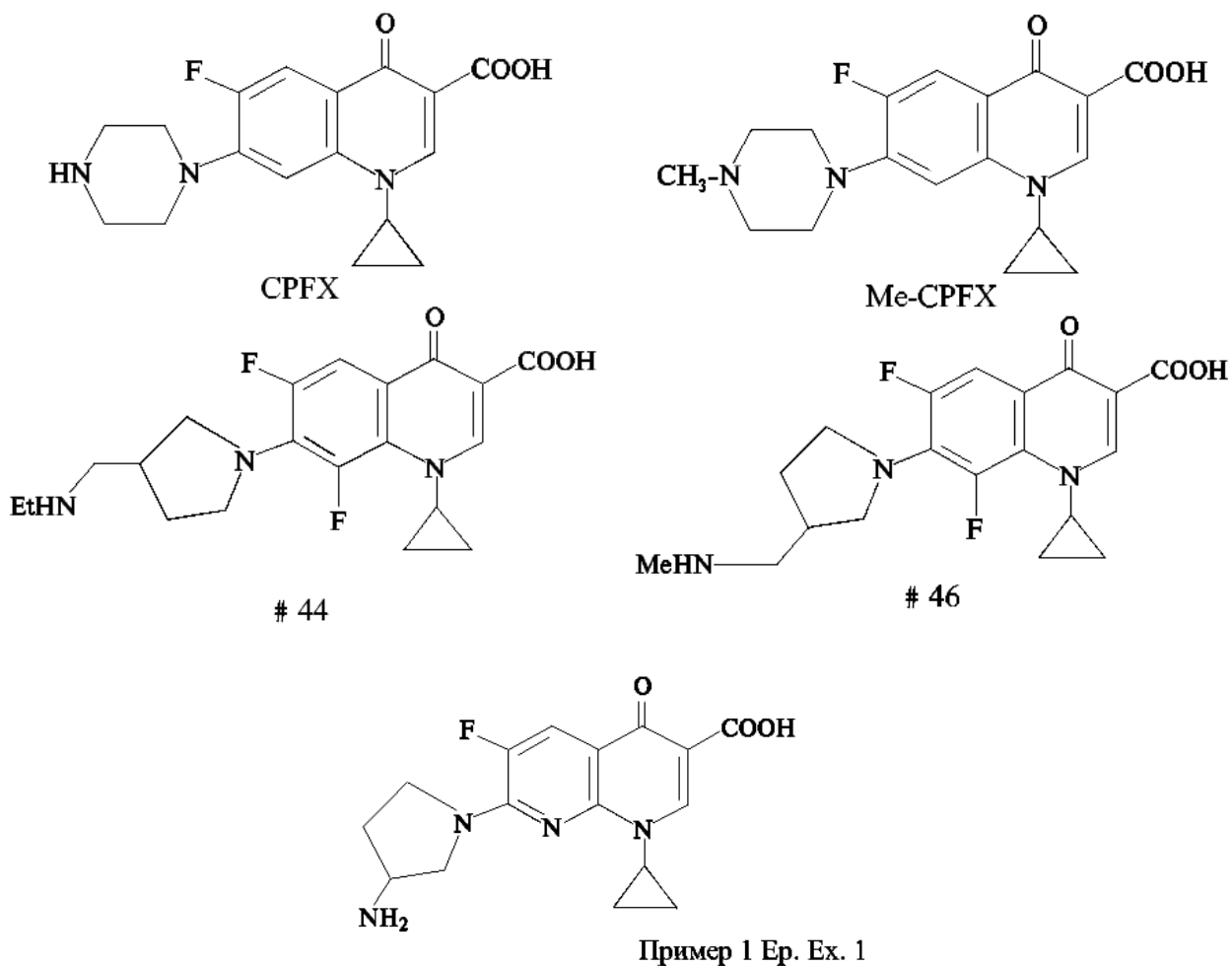


Таблица 3

Активность подавления топоизомеразы 1C<sub>50</sub> для

Соединения	МПС	Гираза <sup>+</sup>	Топо 11 <sup>++</sup>	Топо 11 <sup>++</sup>	Топо11/Гираза
ДИ-6859	0.013	0.18	>1600	>1600	>8800
ДИ-6668	0.013	0.17	434	520	2553
ДИ-6611	0.013	0.12	973	>1600	8108
ДИ-6610	0.025	0.19	729	1233	3837
ДИ-6550	0.013	0.06	230	не опред.	3833
CPFX	0.025	0.13	155	>100	1192

+ - очищена от вилочковой железы теленка +

+ - очищена от E. coli KL-16

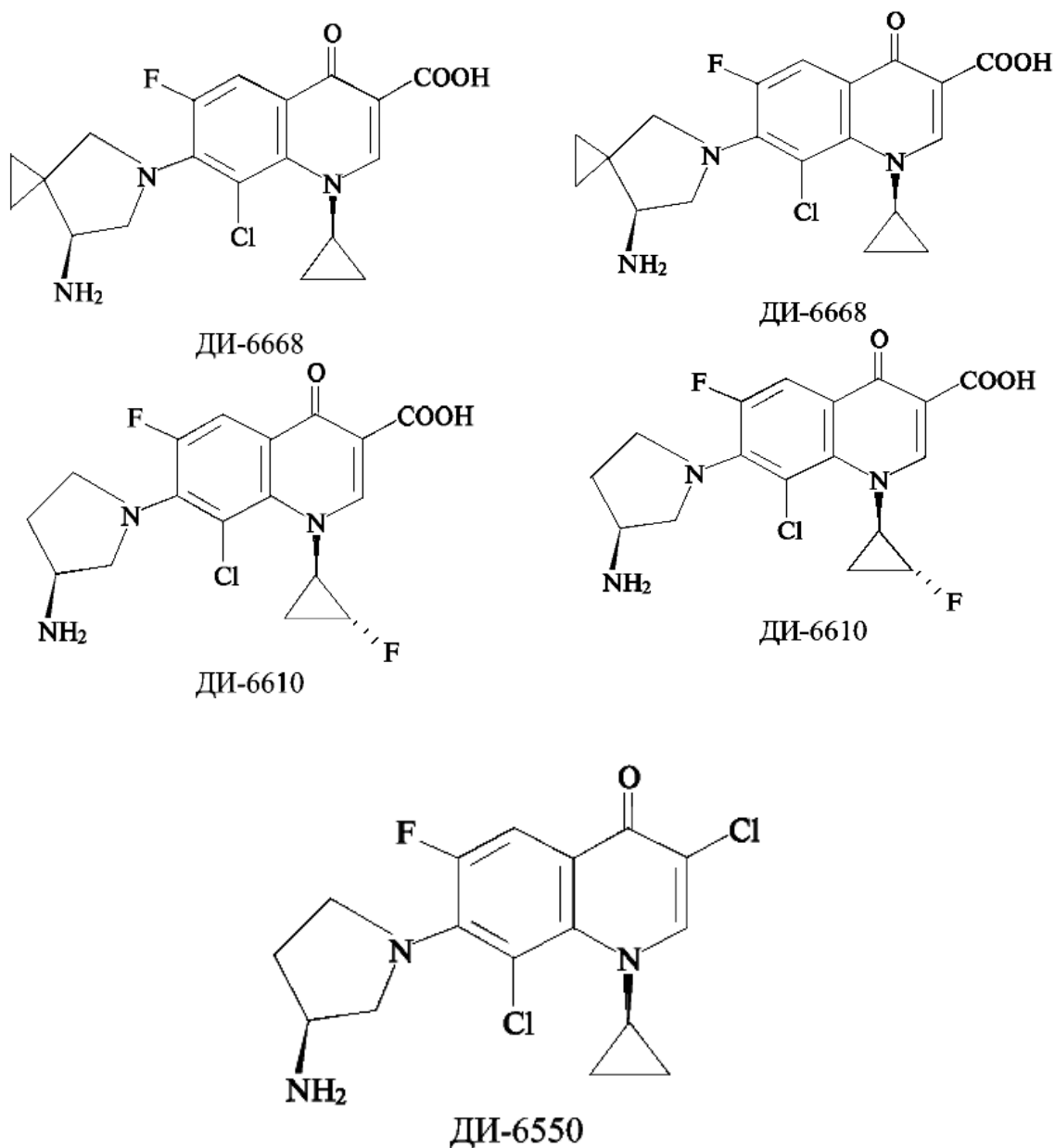


Таблица 4

Степень токсичности (соединение 26 вв)

Экспериментальное животное	Способ введения препарата	Пол	50 (мг/кг)
крыса	перорально	♂	>2000
крыса	перорально	♀	>2000
мышь	внутривенно	♂	228

Составитель описания  
Ответственный за выпуск

Журина Г.А.  
Ногай С.А.