

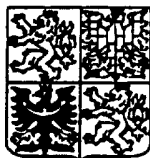
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

# 281 195

ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 6604-87

(22) Přihlášeno: 11. 09. 87

(30) Právo přednosti:  
12. 09. 86 EP 86/86112619

(40) Zveřejněno: 17. 04. 96

(47) Uděleno: 17. 05. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 07. 96

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:  
C 07 D 498/06  
A 61 K 31/535

(73) Majitel patentu:

F. HOFFMANN - LA ROCHE & CO.,  
Aktiengesellschaft, Basilej, CH;

(72) Původce vynálezu:

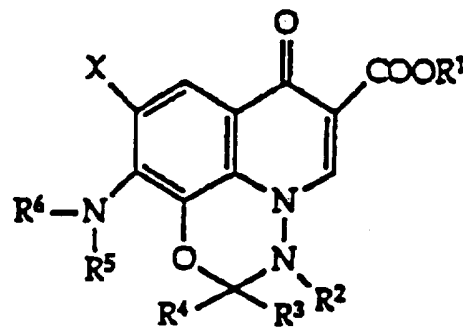
Aoki Masahiro, Fujisawa, JP;  
Kamata Mlyko, Chigasaki, JP;  
Ohtsuka Tatsuo, Fujisawa, JP;  
Shimma Nobuo, Chigasaki, JP;  
Yokose Kazuteru, Urayasu, JP;

(54) Název vynálezu:

Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinové  
deriváty, způsoby jejich výroby a  
farmaceutické prostředky na jejich bázi

(57) Anotace:

Řešení se týká pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinových derivátů obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají specifický význam, způsobů jejich výroby a farmaceutických prostředků na jejich bázi. Shora uvedené deriváty vykazují antibakteriální účinnost.



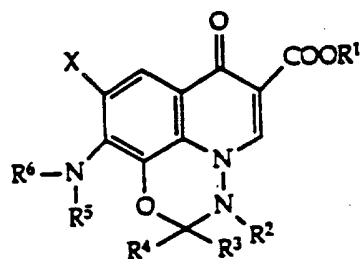
Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinové deriváty, způsoby jejich výroby a farmaceutické prostředky na jejich bázi

### Oblast techniky

Vynález se týká pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinových derivátů, způsobů jejich výroby a farmaceutických prostředků na jejich bázi.

### Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinové deriváty obecného vzorce I



(I)

kde

R<sup>1</sup> představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkanoyl-oxyalkylskupinu nebo benzylskupinu,;

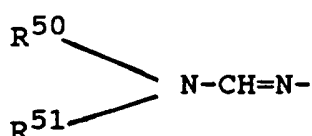
R<sup>2</sup> představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu;

R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> představují nezávisle vždy atom vodíku, nižší alkylskupinu, která je popřípadě substituována hydroxyskupinou, nesubstituovanou aminoskupinou nebo di(nižší alkyl)aminoskupinou, nižší alkylaminoskupinou nebo nižší cykloalkylaminoskupinou;

X představuje atom halogenu;

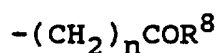
R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> představuje nezávisle vždy atom vodíku nebo nižší alkylskupinu, která je popřípadě substituována hydroxyskupinou, nižší alkoxyskupinou, nesubstituovanou aminoskupinou nebo

di(nižší alkyl)aminoskupinou, nižší alkylaminoskupinou nebo nižší cykloalkylaminoskupinou nebo  $R^5$  a  $R^6$  dohromady, spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, vytvářejí pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh, který je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty, vázanými k atomu nebo atomům uhlíku, zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxy, nižší alkoxy, amino, nižší alkylamino, nižší cykloalkylamino, di(nižší alkyl)amino, nižší alkanoylamino, benzyloxykarbonylamino, halogen, nižší alkyl, amino-nižší alkyl, nižší alkylamino-nižší alkyl, nižší cykloalkylamino-nižší alkyl, di(nižší alkyl)amino-nižší alkyl, nižší alkanoylamino-nižší alkyl, hydroxy-nižší alkyl, fenyl, popřípadě substituovaný amino, halogenem, hydroxy a/nebo nižší alkoxykupinou, heterocyklický kruh, benzylaminoskupinu, popřípadě substituovanou nitro, amino, halogenem, hydroxy a/nebo nižší alkoxykupinou, a skupinu obecného vzorce



kde každý ze symbolů  $R^{50}$  a  $R^{51}$  představuje nižší alkyl nebo společně s atomem dusíku, k němuž jsou vázány, oba tyto zbytky dohromady vytvářejí pěti až osmičlenný nasycený N-heterocyklus, přičemž heterocyklický kruh vytvořený ze zbytku  $R^5$ ,  $R^6$  a přílehlého atomu dusíku popřípadě dále obsahuje skupinu vzorce  $-NR^7-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $SO_2-$  nebo  $-NR^7CO-$ , kde

$R^7$  představuje atom vodíku, nižší alkenyl, nižší alkyl, popřípadě substituovaný hydroxy, nižší alkoxy, amino, nižší alkylamino, di(nižší alkyl)-amino, halogenem, karboxy a/nebo sulfoskupinou, benzylskupinu, která je popřípadě substituována amino, nitro-nižší alkylamino, di(nižší alkyl)-amino, halogenem a/nebo nižší alkoxykupinou nebo skupinu obecného vzorce



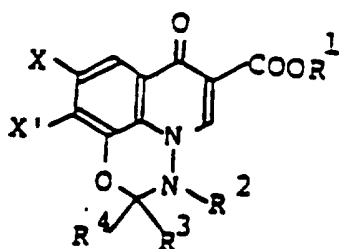
kde  $n$  představuje číslo od 0 do 4 a  $R^8$  představuje atom vodíku, nižší alkoxykupinu, aminoskupinu, která je popřípadě substi-

tuována nižším alkylem a/nebo nižším cykloalkylem, nižší alkylskupinu, která je popřípadě substituována karboxylem nebo nižším alkoxykarbonylem nebo fenylskupinu, která je popřípadě substituována halogenem, nižší alkoxy, hydroxy, nitro a /nebo aminoskupinou;

přičemž pod označením "nižší" se vždy rozumějí příslušné skupiny obsahující až 7 atomů uhlíku;

a farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I a hydráty nebo solváty sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí.

Dále je předmětem vynálezu způsob výroby pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky vhodných solí a hydrátů nebo solvátů sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce III



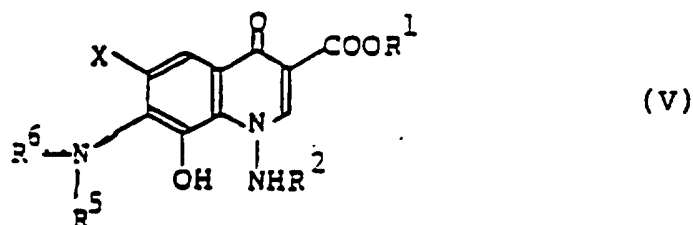
(III)

kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $X$  mají shora uvedený význam a  $X'$  představuje atom halogenu, přičemž přítomné aminoskupiny, hydroxyskupiny a/nebo karboxyskupiny jsou popřípadě chráněny, nechá reagovat s aminem obecného vzorce IV



kde  $R^5$  a  $R^6$  mají shora uvedený význam, potom se popřípadě odštěpí chránicí skupiny a popřípadě se produkt izoluje ve formě soli, hydrátu nebo solvátu nebo hydrátu nebo solvátu této soli.

Předmětem vynálezu je i způsob výroby pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky vhodných solí a hydrátů nebo solvátů sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce V.

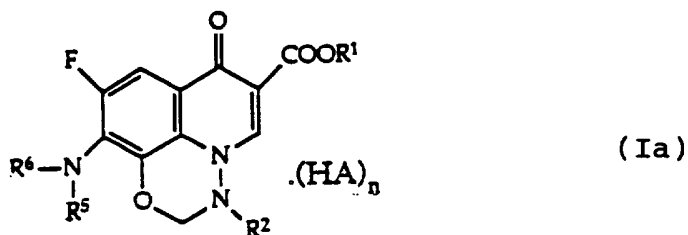


kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $X$  mají shora uvedený význam, přičemž přítomné aminoskupiny, hydroxyskupiny a/nebo karboxyskupiny jsou popřípadě chráněny, nechá reagovat v rozpouštědle při teplotě 20 až 150 °C s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce VI



kde  $R^3$  a  $R^4$  mají shora uvedený význam, nebo jejím polymerem jako je paraformaldehyd, paraacetaldehyd nebo trioxan; acetalem, jako je dimethoxymethan, 1,1-dimethoxyethan, 1,3-dioxolan, dimethylacetal glykolaldehydu nebo dimethylacetal dimethylaminoacetaldehydu; ketalem, jako je 2,2-dimethoxypropan; nebo enoletherem, jako je 2-methoxypropen nebo 2-trimethylsilyloxypropen; potom se popřípadě odštěpí chránicí skupiny a popřípadě se produkt izoluje ve formě soli, hydrátu nebo solvátu nebo hydrátu nebo solvátu této soli.

Dále je předmětem vynálezu i způsob výroby soli pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1, kdy soli mají strukturu odpovídající obecnému vzorci Ia



kde

A představuje anion farmaceuticky vhodné kyseliny zvolené ze souboru zahrnujícího halogenvodíkové kyseliny, kyselinu methansulfonovou a kyselinu p-toluensulfonovou,

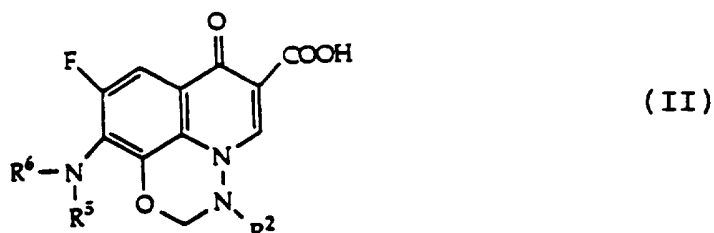
$R^1$  představuje atom vodíku nebo kation alkalického kovu,

n představuje číslo 1, pokud  $R^1$  znamená vodík a číslo 0 pokud  $R^1$  znamená kation alkalického kovu,

$R^2$  představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a

$R^5$  a  $R^6$  dohromady, spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, vytvářejí pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, který je na atomu uhlíku popřípadě substituován aminoskupinou přičemž tento kruh popřípadě dále obsahuje skupinu -O- nebo -NR<sup>7</sup>-, kde  $R^7$  představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována sulfoskupinou,

jehož podstata spočívá v tom, že se kyselina obecného vzorce II



kde  $R^2$ ,  $R^5$  a  $R^6$  mají shora uvedený význam, nechá reagovat s alespoň ekvivalentním množstvím farmaceuticky vhodné kyseliny odvozené z aniontu a nebo bázi odvozenou od alkalického kovu a vý-

sledná sůl se popřípadě izoluje ve formě svého hydrátu nebo solvátu.

Konečně je předmětem vynálezu také farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že kromě obvyklých přísad jako účinnou složku obsahuje výše definovaný pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinový derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl nebo hydrát nebo solvát tohoto derivátu nebo soli.

Vysvětlení významu symbolu  $R^1$ :

$R^1$  znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu karboxylové skupiny, kterou je nižší alkylskupina, nižší alkanoyloxyalkylskupina nebo benzylskupina, například methyl, ethyl, n-propyl a terc. butyl, acetoxymethyl, pivaloyloxymethyl, 1-acetoxyethyl a 1-pivaloyloxyethyl a benzyl. Jedná se o in vivo snadno hydrolyzovatelné ochranné skupiny.

Vysvětlení významu symbolu  $R^2$ :

$R^2$  znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem halogenu.

Shora zmíněna nižší alkylová skupina výhodně obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, jako zejména methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl a podobně, a atomem halogenu je atom fluóru, chlóru nebo brómu, s výhodou fluóru.

Vysvětlení významu symbolů  $R^3$  a  $R^4$ :

Každý ze symbolů  $R^3$  a  $R^4$  znamená nezávisle na druhém atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, která může být substituována hydroxyskupinou nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aminoskupinou.

Shora zmíněné nižší alkylové skupiny výhodně obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, jako zejména methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl a podobně. Substituovanými aminoskupinami mohou být

di-nižší, alkylaminoskupina, jako je dimethylamino, diethylamino, nebo nižší alkylaminoskupina, jako je methylamino, ethylamino, nebo nižší cykloalkylamino, jako je cyklopropylamino.

Vysvětlení významu symbolů  $R^5$  a  $R^6$ :

Každý ze symbolů  $R^5$  a  $R^6$  znamená nezávisle na druhém atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, která může být substituována hydroxyskupinou, nižší alkoxyskupinou nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aminoskupinou; nebo symboly  $R^5$  a  $R^6$  společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh, který může být substituován alespoň jedním substituentem na atomu nebo atomech uhlíku a který může dále obsahovat skupinu  $-NR^7-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ , nebo  $-NR_7-CO-$  [kde  $R^7$  znamená atom vodíku, nižší alkenylovou skupinu, nižší alkylovou nebo aralkylovou skupinu, které mohou být substituovány, nebo zbytek obecného vzorce II



(kde  $n$  znamená C až 4 a

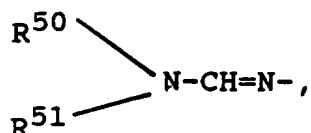
$R^8$  znamená atom vodíku, nižší alkoxyskupinu, nebo aminoskupinu, nižší alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu, které mohou být substituovány)].

Shora zmíněné skupiny a zbytky budou níže podrobněji objasněny:

Uvedená nižší alkylová skupina výhodně obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, jako například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl a podobně. Nižší alkoxyskupina výhodně obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, jako například methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy a podobně. Substituovanou aminoskupinou může být di-nižší alkylaminoskupina, jako například dimethylamino, diethylamino nebo ethylmethylamino, nebo nižší alkylaminoskupina, jako je methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, nebo nižší cykloalkylaminoskupina, jako je cyklopropylamino a podobně.



Zmíněným pěti- až sedmičlenných heterocyklickým kruhem tvořeným substituenty  $R^5$  a  $R^6$  může být piperazinylový, morfolinylový, thiomorfolinylový, piperidylový, homopiperazinylový, pyrrolidinylový, pyrrolinylový, pyrrolylový, imidazolylový, triazolylový a podobně kruh. Příklady substituentů, vázaných na atomu (atomech) uhlíku heterocyklického kruhu, jsou hydroxyskupina, nižší alkoxyskupina, jako je methoxy, ethoxy, n-propoxyskupina, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina jako je methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, nižší cykloalkylaminoskupina, jako je cyklopropylamino, di-nižší alkylaminoskupina, jako je dimethylamino, diethylamino, ethylmethylamino, nižší alkanoylamino-skupina, jako je acetylamino, benzylaminoskupina popřípadě substituovaná nitroskupinou, aminoskupinou, halogenem, hydroxyskupinou a/nebo nižší alkoxyskupinou, jako je například (4-amino-benzyl)-amino, skupina obecného vzorce:



ve kterém každý ze symbolů  $R^{50}$  a  $R^{51}$  znamená nižší alkylovou skupinu, nebo oba společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, znamenají pěti- až osmičlenný nasycený N-heterocyklický kruh, jako, například (dimethylamino)methylenamino, (hexahydro-1H-azepin-1-yl)-methylenamino; benzyloxykarbonylamino; halogen, jako je fluór, chlór, bróm; nižší alkylovou skupinu, jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl; amino-nižší alkylovou skupinu; nižší alkylamino-nižší alkylovou skupinu; nižší cykloalkylamino-nižší alkylovou skupinu; di-nižší alkylamino-nižší alkylovou skupinu; nižší alkanoylamino-nižší alkylovou skupinu, přičemž příklady těchto substituentů jsou aminomethyl, (methylamino)methyl, (ethylamino)methyl, (n-propylamino)methyl, (isopropylamino)methyl, (cyklopropylamino)methyl, (dimethylamino)methyl, (diethylamino)-methyl, (ethylmethylamino)methyl, acetylaminomethyl, 2-aminoethyl, 2-(methylamino)-ethyl, 2-(ethylmethylamino)ethyl; hydroxy-(nižší alkylovou skupinu), jako je hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl; fenylovou skupinu popřípadě substituovanou aminoskupinou, halogenem, hydroxyskupinou a/nebo nižší alkoxyskupinou, jako je 4-aminofenyl, 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-hydroxyfenyl,

4-methoxyfenyl; heterocyklický kruh, jako je pyrrolylový, 4-methyl-1-piperazinylový a podobný kruh.

Nižším alkenylovým zbytkem ve významu symbolu  $R^7$  je například allyl, 3-methyl-2-butenyl, 2-butenyl, 1-methyl-2-propenyl, 3-butenyl a podobně.

Substituovaným alkylovým zbytkem ve významu symbolu  $R^7$  je hydroxy-(nižší alkyl), jako je 2-hydroxyethyl, 3-hydroxybutyl; nižší alkoxy-nižší alkyl, jako je 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl; amino-nižší alkyl, jako je 2-aminoethyl, 3-aminobutyl; nižší alkylamino-nižší alkyl, jako je 2-(methylamino)ethyl, 2-(ethylamino)ethyl, 3-(methylaminobutyl, 3-(ethylaminobutyl; di-nižší alkylamino-nižší alkyl, jako je 2-(dimethylamino)ethyl, 2-(diethylamino)ethyl, 3-(dimethylamino)butyl, 3-(diethylamino)butyl; halogen-nižší alkyl, jako je 2-fluorethyl, 3-fluor-n-butyl; karboxy-nižší alkyl, jako je karboxymethyl, 2-karboxyethyl; sulfonižší alkyl, jako je sulfomethyl, 2-sulfoethyl a podobně

Benzylový zbytek ve významu  $R^7$  může být substituován alespoň jedním substituentem ze skupiny zahrnující amino, nitro, nižší alkylamino, di(nižší alkyl) amino, halogen a/nebo nižší alkoxy, jako je například 4-aminobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-(dimethylamino)benzyl, 4-fluorbenzyl, 4-chlorbenzyl, 3-methoxybenzyl, 4-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl a podobně.

Aminoskupina ve významu  $R^8$  může být substituována nižší alkylskupinou, jako je methylamino, dimethylamino, nebo nižší cykloalkylskupinou, jako je cyklopropylamino.

Nižší alkylskupina ve významu  $R^8$  může být substituována karboxyskupinou nebo alkoxykarbonylskupinou, například se jedná o 2-karboxyethyl, 3-karboxy-n-propyl, 2-methoxykarbonylethyl, 2-ethoxykarbonylethyl, 3-methoxykarbonyl-n-propyl a podobně.

Fenylový zbytek ve významu  $R^8$  může být substituován alespoň jedním substituentem ze souboru zahrnujícího halogen, nižší alkoxy, hydroxy, nitro a/nebo amino, jedná se například o 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-karboxyfenyl,

4-hydroxyfenyl, 4-nitrofenyl, 4-aminofenyl a podobně. Obzvláště výhodnými zbytky ve významu  $R^7$  jsou vodík methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-aminoethyl, 3-amino-n-butyl, 2-(methylamino)ethyl, 2-(ethylamino)ethyl, 2-fluorethyl, karboxymethyl, sulfomethyl, allyl, 4-aminobenzyl, 4-fluorbenzyl, formyl, acetyl, propionyl, benzoyl, 4-aminobenzoyl, 2-oxo-n-propyl, 2-oxo-n-butyl, 3-oxo-n-butyl, 3-oxo-n-pentyl, 3-karboxypropionyl, 3-ethoxykarbonylpropionyl, 4-karboxy-n-butyryl, fenacyl, 4'-aminofenacyl, ethoxykarbonyl, methoxykarbonyl, karbamoyl a podobně.

Obzvláště výhodnými zbytky, znázorněnými seskupením  $R^5 R^6 N$  ve vzorci I, jsou 1-piperaziny, 4-methyl-1-piperaziny, 3-methyl-1-piperaziny, 3-fenyl-1-piperaziny, 3,4-dimethyl-1-piperaziny, 4-ethyl-1-piperaziny, 3-(4-aminofenyl)-1-piperaziny, 4-n-propyl-1-piperaziny, 4-(2-fluorethyl)-1-piperaziny, 4-allyl-1-piperaziny, 4-(2-oxo-n-propyl)-1-piperaziny, 4-(karboxymethyl)-1-piperaziny, 4-(3-oxo-n-butyl)-1-piperaziny, 4-(sulfomethyl)-1-piperaziny, 4-(4-aminobenzyl)-1-piperaziny, 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperaziny, 3-oxo-1-piperaziny, 4-fenacyl-1-piperaziny, 4-(3-karboxypropionyl)-1-piperaziny, 4-acetyl-1-piperaziny, 4-(4-nitrobenzyl)-1-piperaziny, morfolino, 2-methyl-4-morfoliny, 2,6-dimethyl-4-morfoliny, 4-thiomorfoliny, 1-oxid-4-thiomorfoliny, 1,1-dioxid-4-thiomorfoliny, 4(aminomethyl)-1-piperidy, 4-[(methylamino)methyl]-1-piperidy, 4-methoxy-1-piperidy, 4-hydroxy-1-piperidy, 4-(1-pyrrolyl)-1-piperidy, 4-amino-1-piperidy, 4-(methylamino)-1-piperidy, 4-(ethylamino)-1-piperidy, 1-homopiperaziny, 4-methyl-1-homopiperaziny, 3-amino-1-pyrrolidiny, 3-(methylamino)-1-pyrrolidiny, 3-(ethylamino)-1-pyrrolidiny, 3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidiny, 3-(aminomethyl)-1-pyrrolidiny, 3-amino-4-fenyl-1-pyrrolidiny, 3-amino-3-methyl-1-pyrrolidiny, 3-amino-4-methyl-1-pyrrolidiny, 3-(4-aminobenzylamino)-1-pyrrolidiny, 3-(4-methyl-1-piperaziny)-1-pyrrolidiny, 3-[(dimethylamino)methylenamino]-1-pyrrolidiny, 3-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidiny, 3-[(methylamino)methyl-4-fenyl-1-pyrrolidiny], 3-methyl-3-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidiny, 3-[(ethylamino)-methyl]-1-pyrrolidiny, 3-(acetylaminomethyl)-1-pyrrolidiny,

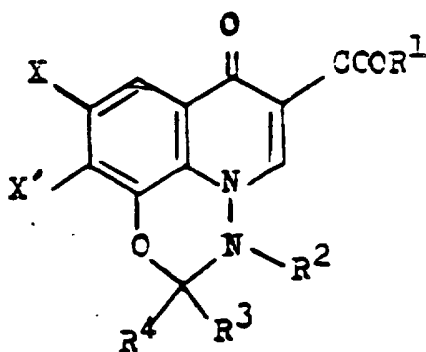
3-[(dimethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl, 3-[(ethylmethylamino)-methyl]-1-pyrrolidinyl, 3-amino-4-methoxy-1-pyrrolidinyl, 3-methoxy-4-(methylamino)-1-pyrrolidinyl, 3-(ethylamino)-4-methoxy-1-pyrrolidinyl, 3-amino-4-chlor-1-pyrrolidinyl, 3-chlor-4-(methylamino)-1-pyrrolidinyl, 3-chlor-4-(ethylamino)-1-pyrrolidinyl, 3-amino-4-fluor-1-pyrrolidinyl, 3-fluor-4-(methylamino)-1-pyrrolidinyl, 3-(ethylamino)-4-fluor-1-pyrrolidinyl, 3-(aminomethyl)-4-chlor-1-pyrrolidinyl, 3-chlor-4-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl, 3-chlor-4-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl, 3-(aminomethyl)-4-fluor-1-pyrrolidinyl, 3-fluor-4-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl, 3-[(ethylamino)methyl]-4-fluor-1-pyrrolidinyl, 3-(aminomethyl)-4-methyl-1-pyrrolidinyl, 3-methyl-4-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl, 3-[(ethylamino)methyl]-4-methyl-1-pyrrolidinyl, 3-hydroxy-1-pyrrolidinyl, 3-methoxy-1-pyrrolidinyl, 3-chlor-1-pyrrolidinyl, 3-fluor-1-pyrrolidinyl, 3-hydroxy-4-methoxy-1-pyrrolidinyl, 1-imidazolyl, 4-methyl-1-imidazolyl, 3-amino-4-hydroxy-1-pyrrolidinyl, 3-(methylamino)-4-hydroxy-1-pyrrolidinyl, 3-(ethylamino)-4-hydroxy-1-pyrrolidinyl, 3-(dimethylamino)-4-hydroxy-1-pyrrolidinyl, [2-(dimethylamino)ethyl]methylamino a podobně

Vysvětlení významu symbolu X:

X znamená atom halogenu, jako je fluor, chlor nebo brom, s výhodou fluor nebo chlor.

Způsob podle vynálezu k výrobě nových derivátů pyrido[3,2,1-*ij*]-1,3,4-benzoxadiazinu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí a hydrátů nebo solvátů těchto sloučenin a těchto solí se vyznačuje tím, že

(a) se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III



(III),

ve kterém

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $X$  mají shora uvedený význam, a

$X'$  znamená halogen,

přičemž přítomné aminoskupiny, hydroxyskupiny a/nebo karboxyskupiny mohou být chráněny,

s aminem obecného vzorce IV

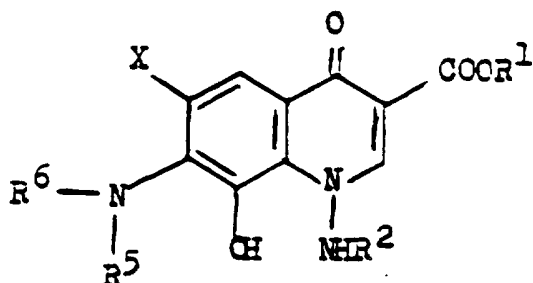


ve kterém

$R^5$  a  $R^6$  mají shora uvedený význam,

s případným následným odstraněním ochranných skupin, nebo

(b) se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



(V),

ve kterém

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $X$  mají shora uvedený význam, přičemž přítomné aminoskupiny, hydroxyskupiny a/nebo karboxyskupiny mohou být chráněny,

s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce VI



ve kterém

$R^3$  a  $R^4$  mají shora uvedený význam, nebo s jejím polymerem, acetalem, ketalem nebo enoletherem, s případným následným odstraněním ochranné skupiny.

Některé ze sloučenin obecného vzorce I je dále možno vyrobit tak, že se

(c) k výrobě sloučeniny obecného vzorce I, v němž  $R^7$  má jiný význam než vodík, se nechá sloučenina vzorce I, ve kterém  $R^7$  znamená vodík, reagovat s činidlem skýtajícím skupinu kde  $R^{70}$  má stejný význam jako  $R^7$  s výjimkou vodíku, nebo

(d) k výrobě sloučeniny obecného vzorce I, v němž  $R^5$  a nebo  $R^6$  znamenají nižší alkyl (nebo obsahují di-nižší alkylaminoskupinu nebo nižší alkoxykupinu), se alkyluje sloučenina vzorce I, ve kterém  $R^5$  a/nebo  $R^6$  znamenají vodík nebo obsahují aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu nebo hydroxyskupinu, nebo

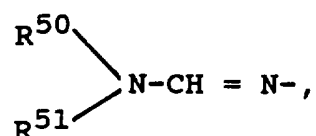
(e) k výrobě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém seskupení  $R^5R^6N$ - znamená pěti-až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující skupinu  $-SO-$  nebo  $-SO_2-$ , se příslušná sloučenina, v níž zmíněný heterocyklický kruh obsahuje skupinu  $-S-$ , podrobí oxidaci nebo

(f) k výrobě sloučeniny obecného vzorce I mající volnou aminoskupinu, hydroxyskupinu a/nebo karboxyskupinu se odštěpí ochranná skupina (skupiny) od příslušné sloučeniny vzorce I mající chráněnou aminoskupinu, hydroxyskupinu a/nebo karboxyskupinu, nebo

(g) k výrobě sloučeniny obecného vzorce I obsahující atom halogenu se halogenuje příslušně hydroxylovou skupinou substituovaná sloučenina vzorce I, ve kterém  $R^1$  znamená zbytek chránicí karboxylovou skupinu, a popřípadě se potom odštěpí zmíněný ochranný zbytek  $R^1$ , nebo

(h) k výrobě sloučeniny obecného vzorce I obsahující aminoskupinu se zredukuje nitroskupina příslušně nitroskupinou substituované sloučeniny vzorce I, nebo

(i) k výrobě sloučeniny obecného vzorce I obsahující skupinu vzorce



ve kterém

každý ze symbolů  $R^{50}$  a  $R^{51}$  znamená nižší alkylovou skupinu nebo společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, znamená jí pěti- až osmičlenný nasycený N-heterocyklický kruh,

se nechá aminoskupina příslušně aminoskupinou substituované sloučeniny vzorce I reagovat s reaktivním derivátem derivátu formamidu obecného vzorce VII



ve kterém

$R^{50}$  a  $R^{51}$  mají shora uvedený význam,

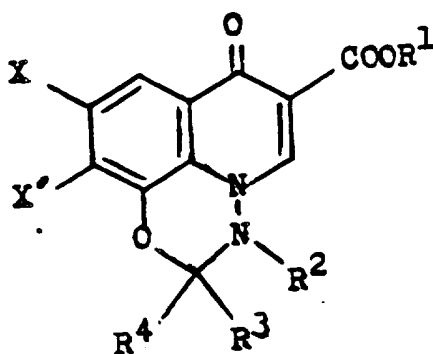
nebo

(j) k výrobě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  znamená zbytek chránicí karboxylovou skupinu, se příslušně esterifikuje karboxylová kyselina vzorce I, nebo

(k) k výrobě farmaceuticky vhodných solí, hydrátů nebo solvátů sloučeniny obecného vzorce I nebo hydrátů nebo solvátů uvedených solí se sloučenina vzorce I přemění v sůl, hydrát nebo solvát nebo v hydrát nebo solvát zmíněné sole.

Postup A:

Jak shora uvedeno, připraví se požadované sloučeniny reakcí sloučeniny obecného vzorce III



(III),

ve kterém

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a X mají shora uvedený význam a

$X'$  znamená atom halogenu,

přičemž přítomná aminoskupina, hydroxyskupina a/nebo karboxylová skupina může být chráněna, s aminem obecného vzorce IV



(IV),

ve kterém

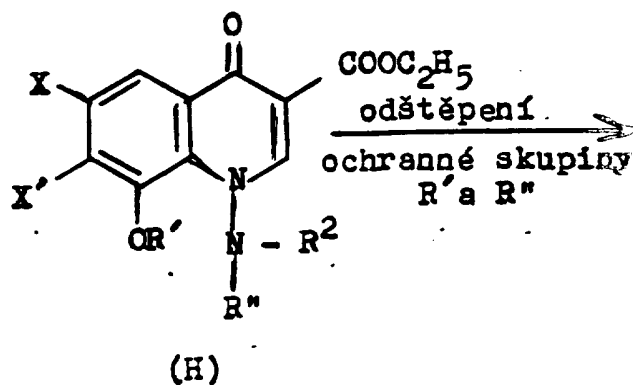
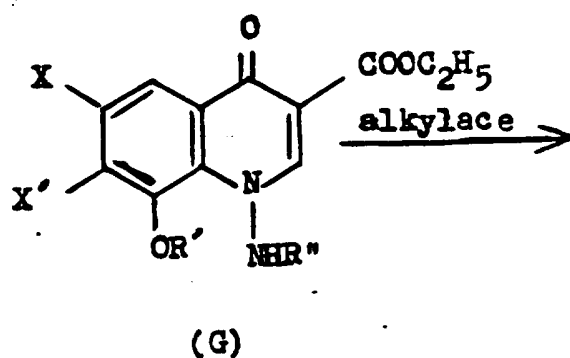
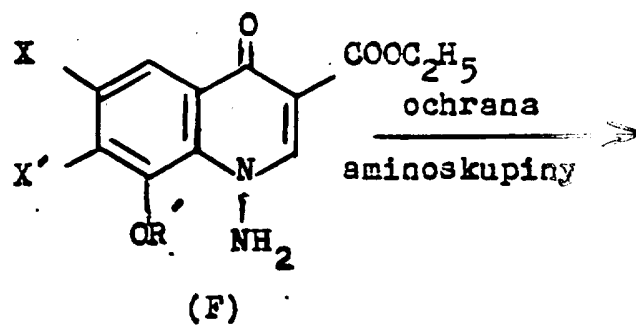
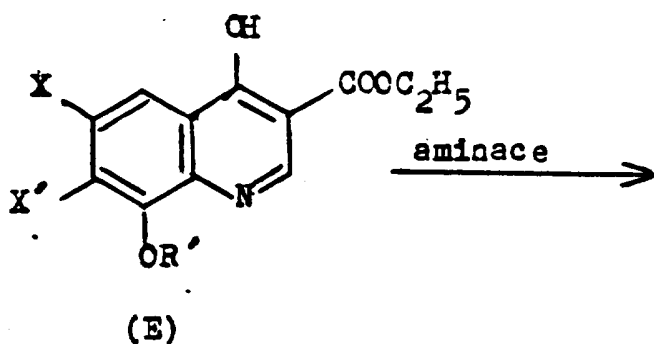
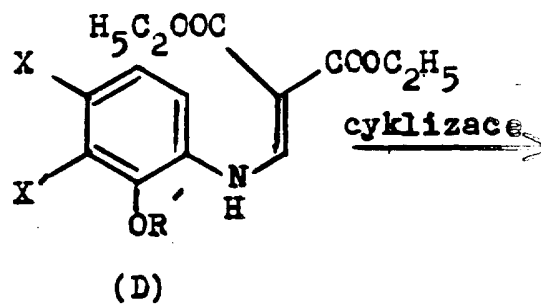
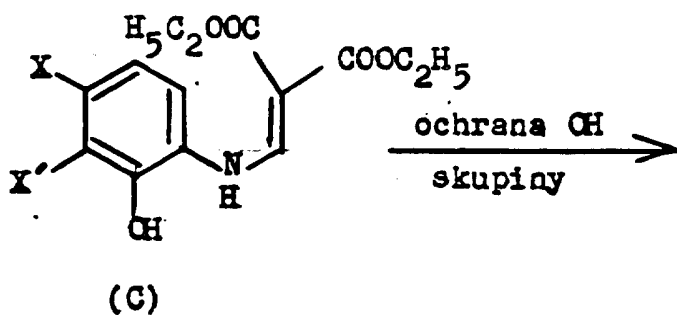
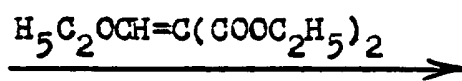
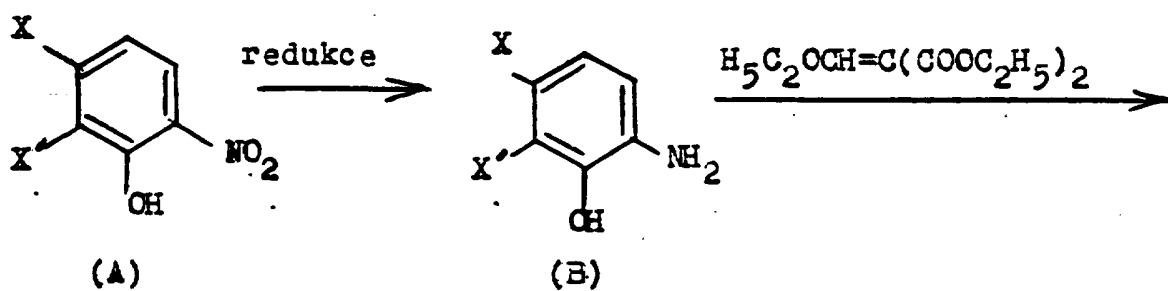
$R^5$   $R^6$  mají shora uvedený význam,

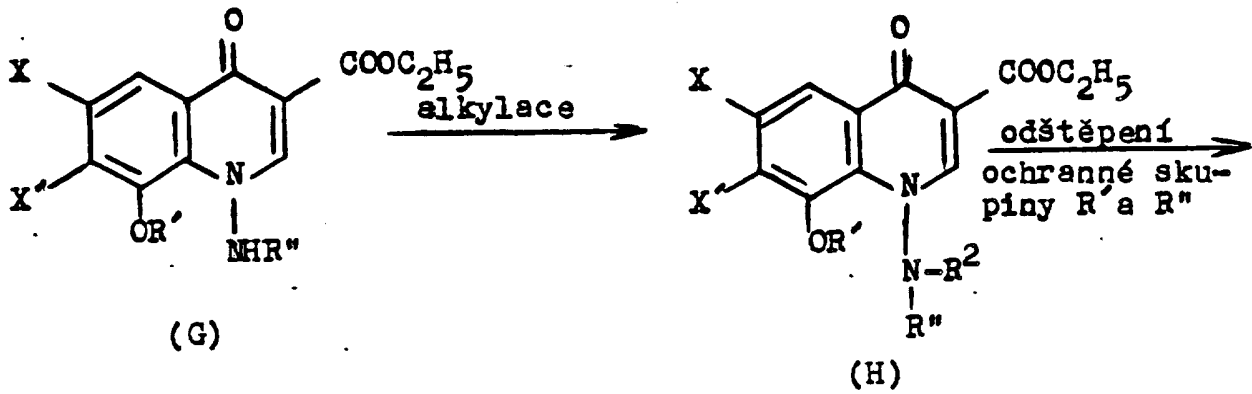
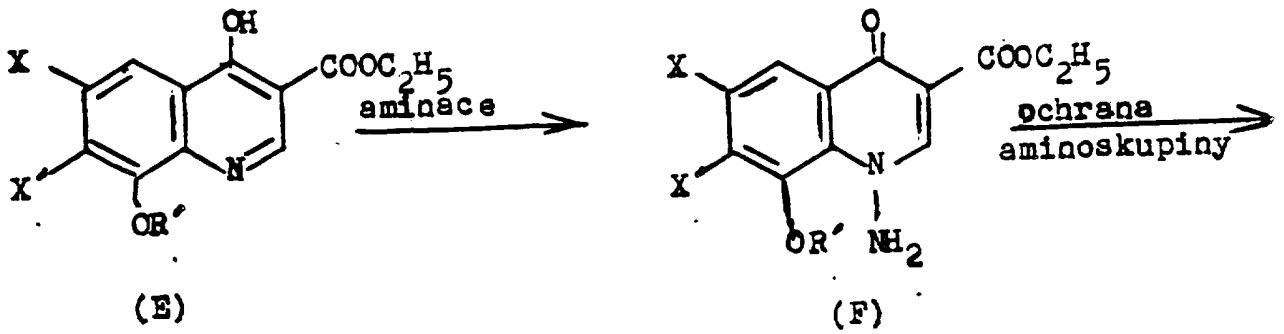
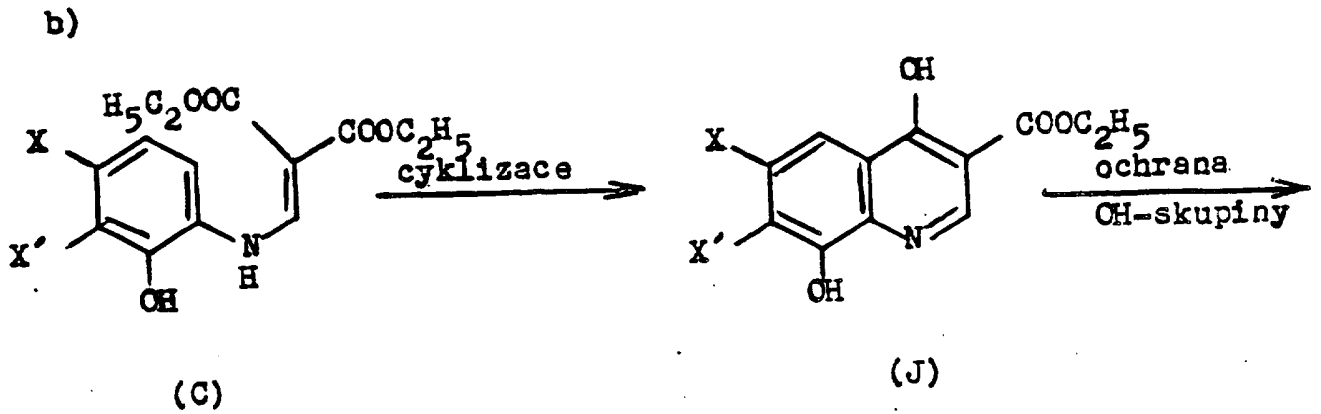
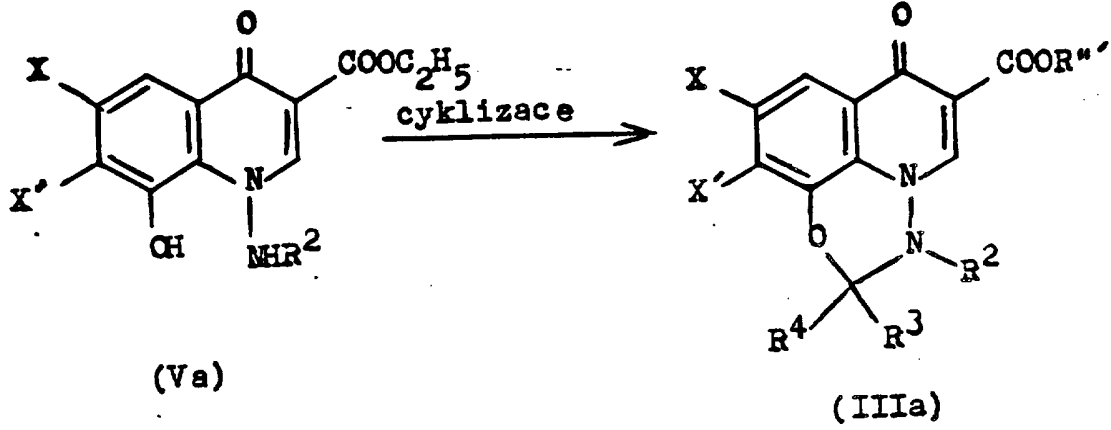
s případným následným odstraněním ochranné skupiny.

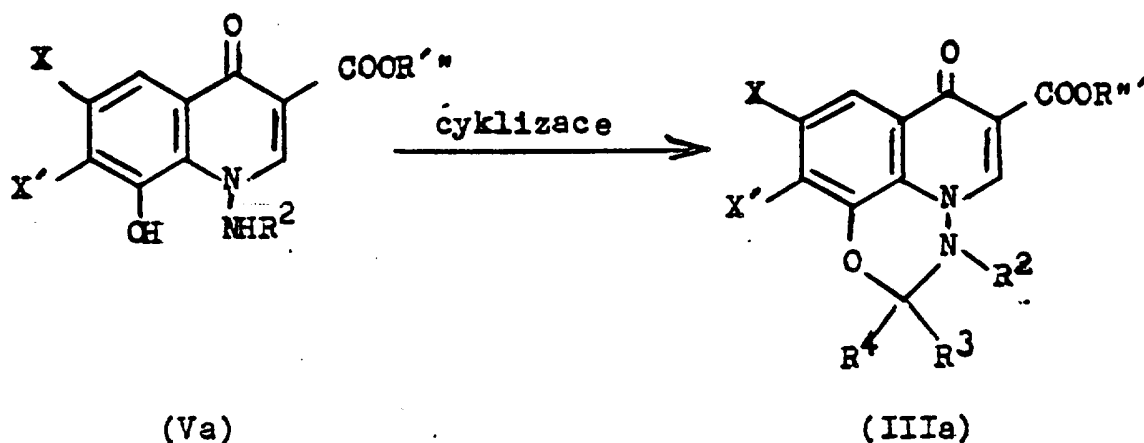
Při postupu A je sloučenina obecného vzorce III, použitá jako výchozí sloučenina, novou sloučeninou, která může být připravena například podle níže uvedeného reakčního schéma a) nebo b):



a)







přičemž v těchto obecných vzorcích

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X$  a  $X'$  mají shora uvedený význam,

$R'$  znamená ochrannou skupinu, jako je benzyl, methoxybenzyl, methoxymethyl, methoxyethoxymethyl, tetrahydropyranyl, allyl, terc. butyl, terc. butyldimethylsilyl, acetyl, benzoxyl a podobně.

$R''$  znamená ochrannou skupinu, jako je formyl, acetyl, trifluoracetyl, benzoyl, ethoxykarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, fenoxycarbonyl, benzyloxykarbonyl, terc. butoxykarbonyl a podobně, a

$R'''$  znamená atom vodíku nebo ethylovou skupinu.

Jestliže sloučenina vzorce I obsahuje aminoskupinu nebo monoalkylaminoskupinu, může být tato skupina, je-li to žádoucí, chráněna ochrannou skupinou, jako je formyl, acetyl, trifluoracetyl, benzoyl, ethoxykarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, fenoxycarbonyl, benzyloxykarbonyl, terc. butoxykarbonyl a podobně.

Reakce sloučeniny vzorce III s aminem vzorce IV nebo s vhodně chráněným aminem se může, je-li to nutné, provádět v rozpouštědle nebo bez něho, vhodně při zvýšené teplotě po dostatečně dlouhou dobu, aby proběhla v podstatě úplně. Vhodná reakční teplota je v rozmezí od asi 30 do asi 200 °C, s výhodou od 80 do 150 °C, aby se dosáhlo dostatečně velké reakční rychlosti.

Reakce se výhodně provádí v přítomnosti látky reagující s kyselinou, jako je triethylamin, pyridin, pikolin, N,N-

-dimethylanilin, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-an, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, hydroxidy alkalických kovů, uhličitany alkalických kovů a podobně. Alternativně je možno jako látky reagující s kyselinou použít nadbytku aminu vzorce IV.

Vhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou nereaktivní rozpouštědla, jako jsou acetonitril, alkoholy, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, dimethylacetamid, pyridin, pikolin, lutidin, dimethyloropylmočovina a podobně. Také je možno použít směsí ale spoň dvou rozpouštědel.

Ochrannou skupinu je možno, je-li to žádoucí, odstranit po uvedené reakci známými postupy. Tak například, formylový zbytek lze odstranit kyselou nebo zásaditou hydrolýzou, výhodně zásaditou hydrolýzou, a benzyloxykarbonylový zbytek je možno odstranit hydrogenolýzou.

Jako příklad výchozích látek obecného vzorce III je možno uvést tyto sloučeniny:

Kyselina 9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylovou,

kyselinu 9,10-dichlor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylovou,

kyselinu 9-chlor-10-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylovou,

ethylester kyseliny 9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové,

benzylester kyseliny 9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové,

kyselinu 9,10-difluor-3-(2-fluorethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylovou,

kyselinu 9,10-difluor-2,3-dimethyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylovou,

kyselinu 9,10-difluor-2-(hydroxymethyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido-[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylovou,

kyselinu 9,10-difluor-2-[(dimethylamino)methyl]-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylovou,

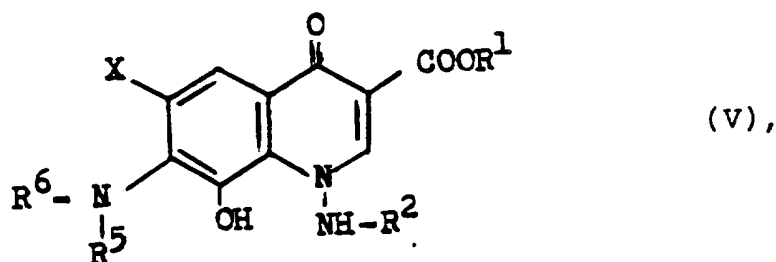
kyselinu 9,10-difluor-2,2,3-trimethyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyridin[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylovou, a pod.

Aminem vzorce IV, použitým ve zmíněné reakci, je například piperazin, 4-methylpiperazin, 3-methylpiperazin, 3-fenylpiperazin, 3-(4-aminofenyl)-piperazin, 3-(4-nitrofenyl)-piperazin, 4-(2-hydroxyethyl)-piperazin, morfolin, 2-methylmorfolin, 2,6-dimethylmorfolin, thiomorfolin, 4-(amino-methyl)-piperidin, 4-[(methylamino)methyl]-piperidin, 4-[(ethylamino)methyl]-piperidin, 4-aminopiperidin, 4-(methylamino)-piperidin, 4-(ethylamino)-piperidin, 4-(benzyloxykarbonylamino)-piperidin, 4-(benzyloxykarbonylmethylamino)-piperidin, 4-(benzyloxykarbonyl-ethylamino)-piperidin, 4-hydroxypiperidin, 4-methoxypiperidin, 4-(1-pyrroloyl)-piperidin, homopiperazin, 3-[(methylamino)-methyl]-pyrrolidin, 3-[(ethylamino)methyl]-pyrrolidin, 3-(acetylaminomethyl)-pyrrolidin, 3-hydroxypyrrolidin, 3-methoxypyrrolidin, 3-aminopyrrolidin, 3-(benzyloxykarbonylamino)-pyrrolidin, 3-(methylamino)-pyrrolidin, 3-(benzyloxykarbonylmethylamino)-pyrrolidin, 3-amino-4-fenylpyrrolidin, 3-amino-3-methylpyrrolidin, 3-amino-4-methylpyrrolidin, 3-(4-aminobenzylamino)-pyrrolidin, 3-(4-methyl-1-piperazinyl)-pyrrolidin, 3-[(dimethylamino)methylenamino]-pyrrolidin, 3-[(methylamino)methyl]-4-fenylpyrrolidin, 3-methyl-3-[(methylamino)methyl]pyrrolidin, 3-(ethylamino)-pyrrolidin, 3-(benzyloxykarbonyl-ethylamino)-pyrrolidin, 3-[(dimethylamino)methyl]-pyrrolidin, 3-[(ethylmethylamino)methyl]-pyrrolidin, 3-azido-4-methoxypyrrolidin, 3-amino-4-methoxypyrrolidin, 3-methoxy-4-(methylamino)-pyrrolidin, 3-(ethylamino)-4-methoxypyrrolidin, 3-azido-4-hydroxypyrrolidin, 3-amino-4-hydroxypyrrolidin, 3-(methylamino)-4-hydroxypyrrolidin, 3-(ethylamino)-4-hydroxypyrrolidin, 3-(aminomethyl)-4-methylpyrrolidin, 3-methyl-4-[(methylamino)methyl]-pyrrolidin, 3-[(ethylamino)methyl]-4-methylpyrrolidin, 3-hydroxy-4-methoxy-

pyrrolidin, 3-(acetylaminomethyl)-4-hydroxypyrrolidin, imidazol, 4-methylimidazol, N,N,N'-trimethylethylendiamin a podobně.

Postup B:

Sloučenina podle vynálezu je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce V



ve kterém

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a X mají shora uvedený význam, přičemž přítomné amino-hydroxy- a/nebo karboxyskupiny mohou být chráněny,

s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce VI



ve kterém

$R^3$  a  $R^4$  mají uvedený význam, přičemž přítomné aminoskupiny mohou být chráněny, nebo s jejím polymerem, acetalem, ketalem nebo enoletherem, s případným následným odstraněním ochranných skupin.

U postupu B je sloučenina obecného vzorce V, použitá jako výchozí sloučenina, novou sloučeninou, a lze ji připravit podle shora uvedeného reakčního schéma a) nebo b), nebo reakcí sloučeniny (H) nebo (Va) s aminem obecného vzorce IV.

Jestliže karbonylová sloučenina obecného vzorce VI nebo její polymer, acetal, ketal nebo enolether obsahuje jako substituent aminoskupinu nebo monoalkylaminoskupinu, může být tento substituent popřípadě chráněn zbytkem, jak byl popsán ve významu symbolu R" ve vzorcích (G) a (H).

Uvedená reakce se popřípadě může provádět v rozpouštědle, jako je dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, chloroform, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, dimethylpropylmočovina, kyselina octová a podobně. Také je možno použít směsi alespoň dvou rozpouštědel.

Uvedená reakce se může popřípadě provádět v přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako je kyselina octová, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, pyridinium-p-toluensulfonát, chlorid železitý, chlorid zinečnatý, chlortrimethylasilan, Nafion-H (perfluorovaná sulfonová kyselina, vzniklá sulfonací pryskyřice, výrobek firmy Aldrich Chemical Co., Inc.), Amberlyst-15 (silně kyselá makroretikulární pryskyřice, výrobek firmy Aldrich Chemical Co., Inc.), a podobně.

Reakční teplota se může měnit v poměrně širokém rozmezí. Zpravidla se reakce provádí při teplotě 20 až 150 °C.

Při výhodném provádění způsobu podle vynálezu se na 1 mol sloučeniny vzorce V použije přibližně 1 molu nebo molárního nadbytku karbonylové sloučeniny vzorce VI nebo jejího polymeru, acetalu, ketalu nebo enoletheru.

Ochranná skupina aminoskupiny nebo monoalkylaminoskupiny se po reakci může popřípadě odstranit známými postupy. Na příklad formylová skupina se může odstranit kyselou hydrolýzou nebo zásaditou hydrolýzou, výhodně zásaditou hydrolýzou, a benzyloxykarbonylová skupina se může odstranit hydrogenolýzou.

Jako příklad výchozích látek obecného vzorce V je možno uvést tyto sloučeniny:

Kyselinu 6,7-difluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylovou,

ethylester kyseliny 6,7-difluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové,

benzylester kyseliny 6,7-difluor-6-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové,

kyselinu 6,7-dichlor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylovou,

kyselinu 6-chlor-7-fluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylovou,

kyselinu 6,7-difluor-1-[(2-fluorethyl)amino]-8-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylovou,

kyselinu 6-fluor-8-hydroxy-7-(1-imidazolyl)-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylovou,

ethylester kyseliny 6-fluor-8-hydroxy-7-(1-imidazolyl)-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové,

benzylester kyseliny 6-fluor-8-hydroxy-7-(1-imidazolyl)-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové,

kyselinu 6-fluor-1-[(2-fluorethyl)amino]-8-hydroxy-7-(1-imidazolyl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylovou,

kyselinu 6-chlor-8-hydroxy-7-(1-imidazolyl)-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylovou,

kyselinu 6-fluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylovou,

kyselinu 7-(3,4-dimethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylovou,



kyselinu 7-[3-(benzyloxykarbonylethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6-fluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylovou,

kyselinu 7-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-6-fluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylovou,

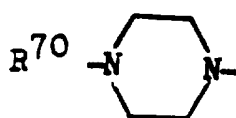
kyselinu 7-[3-[(benzyloxykarbonylmethylamino)methyl]-4-methyl-1-pyrrolidinyl]-6-fluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylovou,

kyselinu 7-[3-[(benzyloxykarbonylamino)methyl]-4-chlor-1-pyrrolidinyl]-6-fluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylovou, a podobně.

Příklady sloučenin, které je možno nechat reagovat se sloučeninou obecného vzorce V, jsou karbonylové sloučeniny obecného vzorce VI, jako je například formaldehyd, acetaldehyd, aceton, methylethylketon a podobně, jejich polymery, jako je paraformaldehyd, paracetaldehyd, trioxan a podobně, jejich acetaly, jako je dimethoxymethan, 1,1-dimethoxyethan, 1,3-dioxolan, dimethylacetal glykolaldehydu, dimethylacetal dimethylaminoacetaldehydu, a podobně, jejich ketalu, jako je 2,2-dimethoxypropan, a podobně a jejich enolethery, jako je 2-methoxypropan, 2-trimethylsilyloxypropan, a podobně.

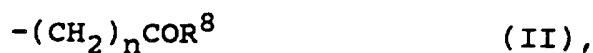
#### Postup C:

Jestliže se mají připravit sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém seskupení  $R^5R^6N$ - znamená pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující skupinu  $-NR^7-$ , kde  $R^7$  má jiný význam než vodík, jako je například ve skupině VIII



(VIII),

kde piperazinylový zbytek může být substituován na atomu nebo atomech uhlíku a  $R^{70}$  znamená nižší alkenylovou skupinu, nižší alkylovou nebo aralkylovou skupinu, která může být substituována, nebo skupinou obecného vzorce II

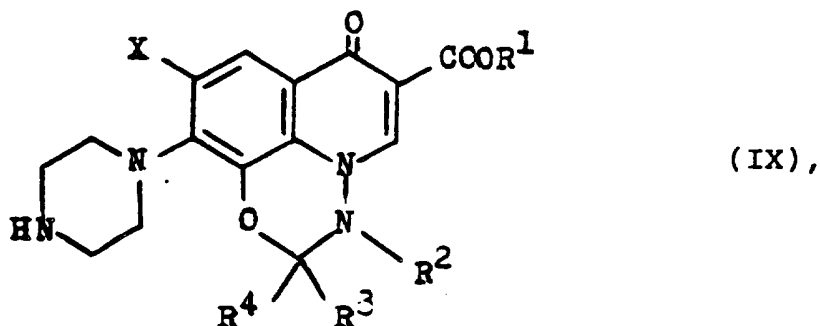


(kde  $n$  znamená 0 až 4 a  $R^8$  znamená atom vodíku, nižší alkoxykupinu nebo aminoskupinu, nižší alkylovou nebo arylovou skupinu, která může být substituována),

je možno požadovanou sloučeninu připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R^7$  znamená vodík, s činidlem skýtajícím skupinu  $R^{70}$ . Tuto reakci, tedy N-alkylaci (respektive N-acylaci), je možno provést například takto:

N-alkylace:

Sloučenina obecného vzorce IX

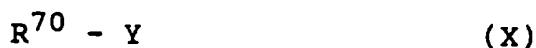


ve kterém

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a X mají shora uvedený význam,

přičemž piperazinylový zbytek může být substituován na atomu nebo atomech uhlíku, a přítomné aminoskupiny, hydroxyskupiny a/nebo karboxyskupiny mohou být chráněny, se může nechat reagovat

(i) se sloučeninou obecného vzorce X



ve kterém

Y znamená odštěpitelnou skupinu a

$R^{70}$  má shora uvedený význam,

nebo k získání sloučenin, u nichž  $R^7$  znamená skupinu  $R^9\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$ ,

(ii) s Michaelovým akceptorem obecného vzorce XI



ve kterém

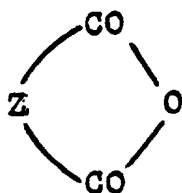
$R^9$  znamená nižší alkylový zbytek nebo nižší alkoxy skupinu,

nebo k získání sloučenin, u nichž  $R^7$  znamená methylovou nebo sulfomethylovou skupinu,

(iii) s formaldehydem a kyselinou mravenčí nebo hydrogensířičitanem alkalického kovu.

N-acylace:

Sloučenina výše uvedeného vzorce IX se může nechat reagovat s anhydridem obecného vzorce XII



(XII),

ve kterém

Z znamená popřípadě substituovaný alkylenový řetězec se 2 nebo 3 atomy uhlíku, nebo arylenovou skupinu,

tak, aby vznikla sloučenina obecného vzorce I, ve kterém  $R^7$  znamená skupinu  $\text{HOOC-Z-CO-}$ .

Po všech těchto reakcích následuje, je-li to zapotřebí, odštěpení případné ochranné skupiny.

Požadovanou sloučeninu je tedy možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce IX se sloučeninou obecného vzorce X. Jako odštěpitelnou skupinu je možno uvést například atomy halogenu, jako je chlor, brom, jód, acyloxyskupiny, jako je acetoxykupina, nižší alkansulfonyloxyskupiny, jako je methansulfonyloxyskupinu, arylsulfonyloxyskupiny, jako je p-toluensulfonyloxyskupina, popřípadě nitrované fenoxyskupiny, jako fenoxyskupina, 4-nitrofenoxyskupina nebo sukcinimidooxyskupina nebo ftalimidooxyskupina.

Jestliže sloučenina obecného vzorce X obsahuje aminový nebo monoalkylaminový substituent, může být tento substituent popřípadě chráněn skupinou, jak byla shora uvedena ve významu symbolu R' ve vzorcích (G) a (H).

Uvedená reakce se může popřípadě provádět v rozpouštědle, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, dimethyl-n-propylmočovina, dioxyn, tetrahydrofuran, pyridin a podobně. Také je možno použít směsí alespoň dvou rozpouštědel.

Uvedená reakce se výhodně provádí v přítomnosti akceptoru kyseliny, jako jsou triethylamin, pyridin, N,N-dimethylanilin, 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-an, hydroxidy alkalických kovů, uhličitany alkalických kovů, hydrid sodíku a podobně.

Reakční teplota se může měnit v poměrně širokých mezích. Zpravidla se tato reakce provádí při teplotě 0 až 180 °C, s výhodou 0 až 110 °C. Při provádění způsobu podle vynálezu se na 1 mol sloučeniny vzorce IX použije 1 až 4 moly, výhodně 1 až 2 moly sloučeniny vzorce X.

Sloučeninou vzorce X, použitou při způsobu podle vynálezu, může být jodmethan, jodethan, bromethan, 1-jodbutan, 1-brombutan, 1-jodpropan, 2-jodpropan, 1-fluor-2-jodethan, 1-jod-2-methoxyethan, N-(2-jodethyl)acetamid, N-(2-jodethyl)-N-methylacetamid, kyselina bromoctová, allylbromid, 4-fluorbenzylbromid, smíšený anhydrid octový a mravenčí, anhydrid octový, acetylchlorid, anhydrid propionový, propionylchlorid, anhydrid benzoový, benzyl-

chlorid, anhydrid 4-[(trifluoracetyl)amino]benzoový, chloraceton, 1-chlor-2-butanon, fenacylchlorid, 4-acetylaminofenylchlormethylketon, ethylester kyseliny chlormravenčí, methylester kyseliny chlormravenčí, chlormethyl-4-nitrofenylketon, 4-nitrobenzylbromid, dimethylkarbamoylchlorid a podobně.

Alternativně je možno požadovanou sloučeninou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce IX s Michaelovým akceptorem obecného vzorce XI.

Tuto reakci je možno popřípadě provádět v rozpouštědle, jako dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, dioxan, tetrahydrofuran, methanol, ethanol, propanol, glykolmonomethylether a podobně. Také je možno použít směsí alespoň dvou rozpouštědel.

Reakční teplota se může měnit v poměrně širokém rozmezí. Zpravidla se reakce provádí při teplotě přibližně 30 až asi 170 °C, s výhodou mezi 50 až 140 °C.

Při provádění tohoto postupu podle vynálezu se na 1 mol sloučeniny vzorce IX používá výhodně 1 až 5 molů, zejména potom až 2 molů sloučeniny vzorce XI.

Michaelovým akceptorem používaným při způsobu podle vynálezu je například methylvinylketon, ethylvinylketon a podobně.

Reakce sloučenin vzorce IX s formaldehydem a kyselinou mravenčí nebo hydrogensířičitanem alkalického kovu (čímž se získají sloučeniny vzorce I, ve kterém  $R^7$  znamená methylovou nebo sulfo-methylovou skupinu) se obvykle provádí při mírně zvýšené teplotě, například při asi +50 až +100 °C.

Kromě toho lze požadovanou sloučeninu připravit reakcí sloučeniny vzorce IX s anhydridem vzorce XII.

Tato reakce se může popřípadě provádět v rozpouštědle, jako je pyridin, dimethylformamid, dioxan, tetrahydrofuran a podobně. Také je možno použít směsí alespoň dvou rozpouštědel.

Reakce se výhodně provádí v přítomnosti akceptoru kyseliny, jako je triethylamin, pyridin, N,N-dimethylanilin, 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan, hydroxidy alkalických kovů, uhličitany alkalických kovů a podobně.

Reakční teplota se může měnit v poměrně širokém rozmezí. Zpravidla se reakce provádí při teplotě v rozmezí od asi 0 do 120 °C, s výhodou mezi 0 a 100 °C.

Při provádění tohoto postupu podle vynálezu se na 1 mol sloučeniny vzorce IX použije výhodně 1 molu nebo nadbytku molů sloučenin vzorce XII.

Anhydridem použitým při tomto postupu podle vynálezu je například anhydrid jantarový, anhydrid glutarový, anhydrid kyseliny N-benzyloxykarbonylasparagové, anhydrid kyseliny N-benzyloxykarbonylglutanové, anhydrid ftalový a podobně.

Ochranou skupinu je možno, je-li to žádoucí, po provedené reakci odstranit známými postupy. Například formylovou skupinou je možno odstranit kyselou nebo zásaditou hydrolýzou, a výhodou zásaditou hydrolýzou; benzyloxykarbonylovou skupinu je možno odstranit hydrogenolýzou.

Odstranění ochranné skupiny je možno provést buď před, nebo po instalování reakčního produktu.

#### Postup D:

Má-li se vyrobit sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R<sup>5</sup> a/nebo R<sup>6</sup> znamená nižší alkylovou skupinu (nebo obsahují di-nižší alkylaminoskupinu nebo nižší alkoxykupinu), je možno tyto sloučeniny připravit alkylací příslušné nealkylované sloučeniny, totiž sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R<sup>5</sup> a/nebo R<sup>6</sup> znamenají vodík nebo obsahují aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu nebo hydroxyskupinu. Tuto N-alkylaci je možno provést reakcí se sloučeninou obecného vzorce XIII.



ve kterém

$R^{10}$  znamená nižší alkylovou skupinu a

Y znamená odštěpitelnou skupinu.

Tato odštěpitelná skupina je téhož typu jako skupina použitá ve sloučeninách vzorce X. Také reakci je možno provést tímž způsobem jako alkylační reakci sloučenin shora uvedeného vzorce IX za použití sloučenin vzorce X. O-alkylace se provádí stejně jako N-alkylace, avšak účelně se přidává akceptor protonu, jako je hydrid alkalického kovu, například hydrid sodíku.

Postup E:

Má-li se připravit sloučenina obecného vzorce I, ve kterém seskupení  $R^5R^6N$ - znamená pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující skupinu  $-SO-$  nebo  $-SO_2-$ , je možno tyto sloučeniny vyrobit oxidací příslušných desoxysloučenin vzorce I, tedy sloučenin obsahujících skupinu  $-S-$  v heterocyklickém kruhu.

Oxidace se provádí za použití organického nebo anorganického oxidačního činidla. Jako oxidačního činidla je možno použít různých sloučenin, které snadno skýtají kyslík, například organických peroxidů, jako jsou monosubstituované organické peroxidy (například alkyl- nebo alkanoylhydroperoxydy s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je terc. butylhydroperoxid), kyseliny permravněčí a peroctová, jakož i fenylem substituovaných derivátů těchto hydroperoxidů, jako jsou hydroperoxid kumanu a kyselina perbenzoová. Na fenylový substituent může popřípadě být vázána další nižší skupina (například alkylová skupina nebo alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku), atom halogenu nebo karboxylová skupina (například kyseliny 4-methylperbenzoová, 4-methoxyperbenzoová, 3-chlorperbenzoová a monoperftalová). Jako oxidačního činidla je dále možno použít různých anorganických oxidačních činidel, například peroxidu vodíku, ozonu, manganistanů jako je manganistan draselný nebo sodný, chlornan jako je chlornan sodný, draselný nebo amonný, kyseliny peroxymonosírové a kyseliny peroxydisírové. Výhodné je použití kyseliny 3-chlorperbenzoové. Oxidace se výhodně provádí v inertním rozpouštědle, například v aprotickém inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, dioxan, methylenchlorid, chloro-

form nebo ethylacetát. Oxidace se zpravidla provádí při teplotě -20 až + 50 °C.

Jestliže se oxidačního činidla použije a ekvimolárním množstvím nebo v mírném nadbytku vzhledem k výchozí sloučenině, získá se hlavně příslušný sulfoxid, tedy sloučenina vzorce I, v níž uvedený heterocyklický kruh obsahuje jako jeden člen skupinu -SO-. Jestliže se množství oxidačního činidla zvýší na dvojnásobek stechiometrického množství nebo více, získá se příslušný sulfon, tedy sloučenina vzorce I, v níž uvedený heterocyklický kruh obsahuje jako jeden člen skupinu -SO<sub>2</sub>-. Tento sulfon je také možno připravit z příslušného sulfoxidu působením ekvimolárního nebo většího množství oxidačního činidla.

#### Postup F:

Jestliže se má vyrobit sloučenina obecného vzorce I obsahující volnou amino- hydroxy a/nebo karboxyskupinu, je možno tyto sloučeniny připravit z příslušných sloučenin vzorce I obsahujících alespoň jednu amino-, hydroxy a karboxyskupinu v chráněné formě.

Ochrannými skupinami aminoskupin jsou například nižší alkanoylová skupina, jako je acetyl, benzoylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, jako je terc. butoxykarbonylová nebo ethoxykarbonylová skupina, substituovaná alkoxykarbonylová skupina, jako je trichlorethoxykarbonylová skupina, fenoxycarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, p-nitrobenzyloxykarbonylová skupina, aralkylová skupina, jako je tritylová nebo benzhydrylová skupina, nebo halogenalkanoylová skupina, jako je trifluoracetylová skupina.

Ochranné skupiny aminoskupin se mohou odštěpit kyselou hydrolyzou (na příklad terc. butoxykarbonylová nebo tritylová skupina) nebo zásaditou hydrolyzou (například trifluoracetylová skupina). Benzyloxykarbonylová a p-nitrobenzyloxykarbonylová skupina se odstraní hydrogenolýzou.




Ochranné skupiny aminoskupin, které jsou odštěpitelné kyselou hydrolyzou, se výhodně odstraní použitím nižší alkankarboxylové kyseliny, která může být halogenována. Zejména se používá kyseliny mravenčí nebo kyseliny trifluoroctové. Kyselá hydrolyza se zpravidla provádí při teplotě místnosti, ačkoliv se může provádět i při mírně vyšší nebo nižší teplotě (například při teplotě od asi 0 do +40 °C). Ochranné skupiny, které jsou odštěpitelné za zásaditých podmínek, se obvykle odstraní hydrolyzou zředěným vodným alkalickým louhem při teplotě 0 až 30 °C.

Ochrannými skupinami karboxylových skupin jsou například ochranné skupiny karboxylových skupin uvedené v odstavci objasňujícím význam symbolu R<sup>1</sup>.

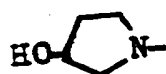
Odstranění těchto ochranných skupin se může provádět známým postupem, například hydrogenací (benzylová skupina) nebo kyselou nebo zásaditou hydrolyzou. Reakce se výhodně provádí v inertním rozpouštědle při teplotě od 0 °C do teploty místnosti. Výhodné jsou také speciální metody, například p-nitrobenzylová skupina se odstraní hydrolyzou v přítomnosti sírníku sodného při teplotě od asi 0 °C nebo nižší až do teploty místnosti v rozpouštědle, jako je dimethylformamid (vodný); terc. butylová skupina se odstraní reakcí s kyselinou trifluoroctovou v přítomnosti anisolu při teplotě od asi 0 °C do teploty místnosti, popřípadě v přítomnosti dalšího rozpouštědla, jako je methylenchlorid, nebo allylová skupina se odstraní transalkylační reakcí katalyzovanou kovovým palladiem (0) v přítomnosti sodné nebo draselné sole 2-ethylhexanokyseliny, viz například pojednání v časopisu J. Org.Chem., 1982, 47 str. 587.

#### Postup G:

Jestliže se má vyrobit sloučenina obecného vzorce I obsahující atom halogenu, jako je například sloučenina, u níž seskupení

R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N- znamená skupinu  je možno tuto sloučeninu připravit

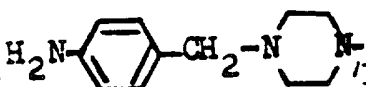
halogenací příslušné sloučeniny substituované hydroxylovou skupinou (například sloučeniny, u níž seskupení R<sup>5</sup>,R<sup>6</sup>N- znamená skupinu

 ). Halogenačním činidlem je výhodně thionylhalogenid,

zejména thionylchlorid, nebo chlorid fosforitý, oxychlorid fosforečný nebo chlorid fosforečný. Reakční teplota je výhodně v rozmezí od asi 0 do 80 °C. Přítomné karboxylové skupiny jsou s výhodou chráněny, například benzylovány, a následně se, je-li to žádoucí, opět uvolní, například hydrogenací (odstranění benzylové skupiny).

#### Postup H:

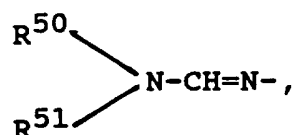
Jestliže se má vyrobit sloučenina obecného vzorce I obsahující aminoskupinu, jako je například sloučenina, u níž seskupení

$R^5R^6N-$  znamená skupinu  je možno tuto sloučeninu

vyrobit redukcí nitroskupin příslušně nitroskupinami substituované sloučeniny vzorce I. Redukci je možno provést hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru tvořeného ušlechtilým kovem, například aktivního uhlí obsahujícího palladium. Reakce se vhodně provádí ve vodě nebo v nižším alkanolu, například v methanolu nebo ethanolu, popřípadě s příměsí jiných, v reakční směsi rozpustných rozpouštědel. Reakční teplota je obvykle v rozmezí od asi 10 do asi 40 °C; výhodná je teplota místnosti.

#### Postup I:


Má-li se vyrobit sloučenina obecného vzorce I obsahující skupinu vzorce



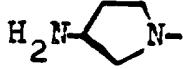
ve kterém

$R^{50}$  a  $R^{51}$  mají shora uvedený význam,

jako je sloučenina, u níž seskupení  $R^5R^6N-$  znamená skupinu

$(CH_3)_2N-CH=N-$  , je možno tuto sloučeninu připravit reakcí amino-

skupiny příslušné sloučeniny vzorce I substituované aminoskupinou

(například u níž seskupení  $R^5R^6N-$  znamená skupinu ) s re-

aktivním derivátem formamidového derivátu obecného vzorce VII



ve kterém

$R^{50}$  a  $R^{51}$  mají shora uvedený význam.

Jako reaktivního derivátu sloučeniny vzorce VII je možno použít příslušných di-(nižší alkyl) acetalů, jako jsou příslušné dimethylacetaly. Reakce se výhodně provádí v inertním rozpouštědle, jako je diethylether, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid. Reakční teplotou je výhodně teplota místnosti, avšak tato teplota může být nižší nebo vyšší než teplota místnosti, například v rozmezí od asi 0 do 100 °C.

Postup J:

Přípravu esterů obecného vzorce I, tedy sloučenin, u nichž  $R^1$  znamená ochrannou skupinu karboxylové skupiny, je možno provést tak, že se nechá reagovat karboxylová kyselina vzorce I s příslušným halogenidem, s výhodou jodidem nebo bromidem obsahujícím požadovanou esterovou skupinu. Reakci lze urychlit pomocí zásady, jako je hydroxid alkalického kovu, uhličitán alkalického kovu nebo organický amin, jako je triethylamin. Esterifikace se výhodně provádí v inertním organickém rozpouštědle, jak je dimethylacetamid, triamid kyseliny hexamethylfosforečné, dimethylsulfoxid nebo zejména dimethylformamid. Reakce se s výhodou provádí při teplotě v rozmezí od asi 0 do 40 °C.

## Postup K:

Příprava farmaceuticky vhodných solí sloučenin obecného vzorce I nebo hydrátů nebo solvátů těchto solí se může provádět známými postupy; například se nechá karboxylová kyselina vzorce I reagovat s ekvivalentním množstvím požadované báze nebo opačně se volná zásada vzorce I nechá reagovat s organickou nebo anorganickou kyselinou. Reakce se vhodně provádí v rozpouštědle, jako je voda nebo organické rozpouštědlo, například ethanol, methanol, aceton a podobně. Teplota, při níž se příprava solí provádí, není rozhodujícím činitelem. Tvorba solí se zpravidla provádí při teplotě místnosti, lze jí však uskutečnit i při teplotě mírně vyšší nebo nižší než je teplota místnosti, například při 0 až +50 °C.

Příklady terapeuticky vhodných kyselin, jichž lze použít k tvorbě solí uvedených sloučenin, jsou kyseliny chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, dusičná, mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, maleinová, hydroxymaleinová, fenylactová benzoová, 4-aminobenzoová, anthranilová, 4-hydroxybenzoová, salicylová, aminosalicylová, nikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, glukonová, glukonová, glukuronová, galakturonová, asparagová a glutamová; methionin, tryptofan, lysin, arginin a podobně.

Adiční sole s kyselinami je možno přeměnit ve volnou kyselinu působením zásady, jako hydroxid kovu, amoniak a podobně.

Sole sloučenin obecného vzorce I se zásadami je možno připravit reakcí sloučeniny vzorce I a hydroxidem kovu nebo aminem, jako je například hydroxid alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, nebo organický amin. Příklady kovů použitých jako kationty jsou sodík, draslík, hořčík, vápník a podobně. Příklady aminů jsou diethanolamin, dibenzylethylendiamin, cholin, ethylendiamin a podobně.

Adiční sole sloučenin vzorce I a kyselinami nebo zásadami se liší od příslušných volných sloučenin vzorce I jistými fyzikálními vlastnostmi, jako je rozpustnost ve vodě.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné sole mohou existovat v nesolvátované jakož i solvátované podobě, včetně hydratované. Hydratace se může uskutečnit automaticky v průběhu výrobního postupu nebo může k ní dojít postupně následkem hydroskopičnosti původně bezvodého produktu. K řízené přípravě hydrátu se úplně nebo částečně bezvodý produkt může vystavit vlhké atmosféře (například při teplotě asi + 10 až +40 °C). Solváty s farmaceuticky vhodnými rozpouštědly, jako je ethanol, se mohou získat například během krystalizace.

Některé sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu mají asymetrická centra. Do rozsahu vynálezu jsou zahrnuty čistý D isomer, čistý L isomer jakož i jejich směsi včetně racemických směsí.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují širokou protibakteriální účinnost proti gram-pozitivním a gram-negativním organismům a mykoplazmatům a mohou být použity jako prostředky pro léčení a profylaxi nakažlivých nemocí. Baktericidní účinnost sloučenin podle vynálezu in vitro a in vivo je doložena níže uvedenými výsledky pokusů;

#### 1. Antibakteriální účinnost in vitro

Antibakteriální účinnost derivátů pyrido[3,2,1-ij]1,3,4-benzoxadiazinu, vyrobených způsobem podle vynálezu, byla zkoumána standardní metodou na agaru s postupným zředěním (viz *Chemotherapy*, 22, str. 1126 (1974)). Minimální inhibiční koncentrace těchto sloučenin (MIC, v  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) jsou uvedeny v tabulkách I a II. Sloučeniny použité v těchto testech byly vyrobeny postupy podle dále uvedených příkladů provedení.

Tabulka I

Aerobní mikroorganismy	Antibakteriální spektrum MIC ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )						
	5	6	7	Sloučenina z příkladu č.			
	8	9	12	13			
<b>Grampozitivní bakterie</b>							
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0,05	0,10	0,10	0,025	$\leq 0,0008$	0,10	$< 0,0008$
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0,39	0,39	0,39	0,39	0,20	0,10	0,10
<i>Staphylococcus aureus</i> NR 2855	0,20	3,13	1,56	0,39	0,0065	0,78	0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0,20	0,39	0,20	0,20	0,0033	0,10	0,025
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IFO 12993	0,39	1,56	0,78	0,39	0,20	0,39	0,10
<i>Staphylococcus epidermidis</i> NR 2942	0,39	1,56	0,78	0,39	0,0065	0,39	0,05
<i>Enterococcus faecalis</i> NR 2943	3,13	12,5	12,5	6,25	12,5	3,13	3,13
<b>Gramnegativní bakterie</b>							
<i>Alcaligenes faecalis</i> IFO 13111	0,39	3,13	6,25	0,78	6,25	50	3,13
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	0,013	0,013	0,05	0,025	0,39	0,78	0,39
<i>Enterobacter sarogenes</i> NR 2945	0,013	0,013	0,05	0,025	0,0065	0,20	0,20
<i>Enterobacter cloacae</i> NR 2946	0,025	0,025	0,10	0,05	0,013	0,78	0,39
<i>Escherichia coli</i> NIEJ JC-2	0,025	0,025	0,10	0,05	0,10	0,20	0,39
<i>Escherichia coli</i> NR 2630	0,013	0,025	0,025	0,013	$\leq 0,0008$	0,10	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> FDA PCI 602	0,10	0,10	0,39	0,20	3,13	3,13	0,78
<i>Bordetella bronchiseptica</i> ATCC 4617	0,20	6,25	3,13	0,39	1,56	6,25	0,78
<i>Proteus rettgeri</i> ATCC 14505	0,20	0,10	0,78	0,39	1,56	12,5	0,78
<i>Proteus vulgaris</i> OX19 ATCC 6898	0,013	0,013	0,025	0,025	$\leq 0,0008$	0,10	0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	0,20	0,10	0,20	0,39	6,25	0,78	1,56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NR 2950	0,78	0,78	3,13	3,13	12,5	12,5	6,25
<i>Pseudomonas stutzeri</i> IFO 12695	0,025	0,025	0,05	0,025	$\leq 0,0008$	-	0,10
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	0,10	0,10	0,20	0,10	0,78	3,13	0,39
<i>Salmonella typhimurium</i> IFO 12529	0,025	0,013	0,05	0,025	0,0033	0,20	0,10

Tabulka I - pokračování

Aerobní mikroorganismy	Antibakteriální spektrum MIC ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )					
	15	16	17	18	19	21
Grampozitivní bakterie						
<i>Bacillus subtilis</i> OCI 219	0,05	0,20	0,013	0,013	0,05	0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0,78	0,39	0,05	0,05	0,39	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i> NR 2855	0,78	6,25	0,20	0,10	0,39	0,20
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0,39	0,39	0,025	0,025	0,20	0,39
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IFO 12993	0,78	1,56	0,20	0,10	0,39	0,39
<i>Staphylococcus epidermidis</i> NR 2942	0,78	1,56	0,10	0,10	0,39	0,39
<i>Enterococcus faecalis</i> NR 2943	6,25	25	1,56	1,56	6,25	3,13
Gramnegativní bakterie						
<i>Alcaligenas faecalis</i> EFC 13111	3,13	50	6,25	6,25	6,25	0,78
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	0,05	0,10	0,20	0,10	1,56	0,78
<i>Enterobacter aerogenes</i> NR 2945	0,05	0,05	0,05	0,05	1,56	0,20
<i>Enterobacter cloacae</i> NR 2946	0,10	0,10	0,10	0,05	1,56	0,78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0,10	0,20	0,10	0,05	1,56	0,39
<i>Escherichia coli</i> NR 2630	-	-	0,025	0,013	0,39	0,20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> FDA PCI 602	0,39	1,56	0,78	0,39	6,25	0,78
<i>Bordetella bronchiseptica</i> ATCC 4617	0,78	25	6,25	3,13	6,25	0,78
<i>Proteus rettgeri</i> ATCC 14505	0,78	1,56	1,56	0,39	3,13	0,78
<i>Proteus vulgaris</i> OX19 ATCC 6898	0,025	0,10	0,025	0,025	0,39	0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	0,78	0,39	0,39	0,78	6,25	1,56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NR 2950	3,13	6,25	6,25	6,25	25	3,13
<i>Pseudomonas stutzeri</i> IFO 12695	0,05	0,05	0,025	0,025	0,39	0,20
<i>Serratia marcescens</i> IFO 13648	0,39	0,39	0,78	0,39	3,13	0,39
<i>Salmonella typhimurium</i> IFO 12529	0,05	0,10	0,05	0,025	1,56	0,39

Tabulka I - pokračování

Aerobní mikroorganismy	Antibakteriální spektrum MIC ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )					
	22	24	25	26	27	30
Sloučenina z příklad č.						
<b>Grampozitivní bakterie</b>						
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0,05	0,39	0,78	0,78	0,39	0,025
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0,20	1,56	6,25	3,13	1,56	0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> NR 2855	0,39	6,25	12,5	1,56	12,5	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0,20	1,56	1,56	3,13	1,56	0,05
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , IFO 12993	0,39	3,13	6,25	3,13	6,25	0,20
<i>Staphylococcus epidermidis</i> NR 2942	0,20	3,13	6,25	3,13	6,25	0,20
<i>Enterococcus faecalis</i> NR 2943	3,13	25	100	25	50	3,13
<b>Gramnegativní bakterie</b>						
<i>Alcaligenes faecalis</i> IFO 13111	3,13	25	50	12,5	50	1,56
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	0,10	1,56	0,78	0,78	0,20	0,013
<i>Enterobacter aerogenes</i> NR 2945	0,10	0,78	0,39	0,20	0,20	0,0033
<i>Enterobacter cloacae</i> NR 2946	0,10	3,13	0,78	0,78	0,78	0,013
<i>Escherichia coli</i> NIEJ JC-2	0,10	1,56	0,78	0,78	0,78	0,013
<i>Escherichia coli</i> NR 2630	0,025	0,78	0,39	0,20	-	0,0065
<i>Klebsiella pneumoniae</i> FDA PCI 602	0,39	6,25	3,13	3,13	3,13	0,10
<i>Bordetella bronchiseptica</i> ATCC 4617	1,56	50	100	12,5	25	1,56
<i>Proteus rettgeri</i> ATCC 14505	0,78	12,5	25	6,25	12,5	0,10
<i>Proteus vulgaris</i> OX19 ATCC 6898	0,0065	0,39	0,10	0,39	0,20	0,0065
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	1,56	3,13	3,13	6,25	3,13	0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NR 2950	6,25	25	50	50	25	0,20
<i>Pseudomonas stutzeri</i> IFO 12695	0,10	-	0,39	0,78	0,20	0,0033
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	0,78	6,25	3,13	1,56	3,13	0,05
<i>Salmonella typhimurium</i> IFO 12529	0,10	0,78	0,20	0,78	0,39	0,0065



Tabulka I - pokračování

Antibakteriální spektrum MIC ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )						
Aerobní mikroorganismy	Sloučenina z příkladu č.					
	31	32	33	34	35	36
Grampozitivní bakterie						
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0,05	0,05	0,20	0,05	0,05	0,025
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0,39	0,20	0,20	0,20	0,39	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i> NR 2855	0,78	0,39	1,56	1,56	1,56	0,10
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0,20	0,10	0,20	0,20	0,39	0,10
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IFO 12993	0,39	0,39	0,78	0,78	0,78	0,20
<i>Staphylococcus epidermidis</i> NR 2942	0,39	0,39	0,78	0,78	0,78	0,20
<i>Enterococcus faecalis</i> NR 2943	12,5	6,25	3,13	6,25	6,25	3,13
Gramnegativní bakterie						
<i>Alcaligenes faecalis</i> IFO 13111	3,13	1,56	50	50	25	3,13
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	0,05	0,10	0,20	0,20	0,20	0,20
<i>Enterobacter aerogenes</i> NR 2945	0,025	0,025	0,05	0,10	0,10	0,05
<i>Enterobacter cloacae</i> NR 2946	0,05	0,10	0,20	0,20	0,39	0,10
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0,05	0,10	0,20	0,20	0,10	0,10
<i>Escherichia coli</i> NR 2630	0,025	0,025	0,10	0,10	0,10	0,05
<i>Klebsiella pneumonias</i> FDA PCI 602	0,20	0,39	0,78	0,78	1,56	0,39
<i>Bordetella bronchiseptica</i> ATCC 4617	3,13	1,56	25	25	12,5	0,39
<i>Proteus rettgeri</i> ATCC 14505	0,39	1,56	1,56	3,13	3,13	0,78
<i>Proteus vulgaris</i> CX19 ATCC 6898	0,025	0,025	0,05	0,059	0,05	0,025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	0,20	0,39	0,39	0,78	1,56	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NR 2950	1,56	3,13	6,25	6,25	12,5	6,25
<i>Pseudomonas stutzeri</i> IFO 12695	0,025	0,10	-	-	-	0,10
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	0,20	0,39	0,78	0,78	1,56	0,39
<i>Salmonella typhimurium</i> IFO 12529	0,025	0,025	0,10	0,10	0,10	0,10

Tabulka I - pokračování

Aerobní mikroorganismy	Antibakteriální spektrum MIC ( $\mu\text{g.ml}^{-1}$ )					
	37	38	39	40	41	42
Sloučenina z příkladu č.						
Grampozitivní bakterie						
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	$\leq 0,0008$	0,0008	0,025	0,10	3,13	0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0,0016	0,39	0,39	1,56	6,25	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i> NR 2855	$\leq 0,0008$	0,20	0,78	0,78	6,25	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	$\leq 0,0008$	0,10	0,39	0,78	6,25	0,39
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IFO 12993	0,025	0,39	0,39	1,56	6,25	0,39
<i>Staphylococcus epidermidis</i> NR 2942	$\leq 0,0008$	0,39	0,39	0,78	12,5	0,39
<i>Enterococcus faecalis</i> NR 2943	3,13	12,5	12,5	12,5	100	6,25
Gramnegativní bakterie						
<i>Alcaligenes faecalis</i> IFO 13111	12,5	6,25	6,25	6,25	50	1,56
<i>Citobacter freundii</i> IFO 12681	0,78	6,25	0,78	0,20	0,39	0,05
<i>Enterobacter aerogenes</i> NR 2945	0,10	3,13	0,05	0,10	0,10	0,025
<i>Enterobacter cloacae</i> NR 2946	0,20	6,25	0,78	0,39	0,78	0,05
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0,10	6,25	0,78	0,39	0,78	0,05
<i>Escherichia coli</i> NR 2630	$\leq 0,0008$	0,39	0,025	0,20	0,39	0,025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> FDA PCI 602	3,13	25	1,56	1,56	3,13	0,39
<i>Bordetella bronchiseptica</i> ATCC 4617	1,56	6,25	0,78	1,56	25	0,39
<i>Proteus rettgeri</i> ATCC 14505	6,25	25	3,13	3,13	3,13	0,39
<i>Proteus vulgaris</i> OX19 ATCC 6898	$\leq 0,0008$	3,13	0,05	0,20	1,56	0,025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	6,25	25	3,13	1,56	3,13	0,39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NR 2950	25	50	12,5	12,5	12,5	3,13
<i>Pseudomonas stutzeri</i> IFO 12695	0,013	6,25	-	-	-	0,10
<i>Serratia marescens</i> IFO 12648	0,78	12,5	1,56	1,56	3,13	0,10
<i>Salmonella typhimurium</i> IFO 12529	0,20	6,25	0,20	0,39	0,78	0,025

Tabulka I - pokračování

Aerobní mikroorganismy	Antibakteriální spektrum MIC ( $\mu\text{g}, \text{ml}^{-1}$ )					
	43	44	45	46	48	49
Sloučenina z příkladu č.						
Grampozitivní bakterie						
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0,10	0,05	0,39	0,05	0,05	3,13
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0,78	0,78	1,56	0,78	0,39	6,25
<i>Staphylococcus aureus</i> NR 2855	0,78	0,39	3,13	0,39	0,39	12,5
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0,39	0,39	0,78	0,39	0,20	6,25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IFO 12993	0,39	0,78	3,13	0,78	0,39	12,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> NR 2942	0,39	0,39	3,13	0,39	0,78	12,5
<i>Enterococcus faecalis</i> NR 2943	6,25	12,5	50	6,25	6,25	100
Gramnegativní bakterie						
<i>Alcaligenes faecalis</i> IFO 13111	0,78	1,56	12,5	1,56	3,13	100
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	0,10	0,20	0,10	0,10	0,39	0,39
<i>Enterobacter aerogenes</i> NR 2945	0,10	0,10	0,05	0,10	0,39	0,39
<i>Enterobacter cloacae</i> NR 2946	0,10	0,20	0,20	0,20	0,39	0,78
<i>Escherichia coli</i> NIEJ JC-2	0,10	0,20	0,20	0,10	0,39	1,56
<i>Escherichia coli</i> NR 2630	0,05	0,05	0,10	0,05	0,10	0,39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> FDA PCI 602	0,39	0,39	0,39	0,78	1,56	1,56
<i>Bordetella bronchiseptica</i> ATCC 4617	0,39	0,39	12,5	0,39	6,25	50
<i>Proteus rettgeri</i> ATCC 14505	0,78	1,56	0,78	1,56	3,13	3,13
<i>Proteus vulgaris</i> OX19 ATCC 6898	0,10	0,10	0,10	0,05	0,39	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	0,78	0,78	0,78	1,56	3,13	3,13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NR	6,25	6,25	6,25	6,25	50	50
<i>Pseudomonas stutzeri</i> IFO 12695	-	0,20	0,05	-	1,56	-
<i>Serratia marescens</i> IFO 12648	0,20	0,39	0,78	0,39	1,56	3,13
<i>Salmonella typhimurium</i> IFO 12529	0,10	0,20	0,10	0,10	0,39	0,39

Tabulka I - pokračování

Aerobní mikroorganismy	Antibakteriální spektrum MIC ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )				
	50	Sloučenina z příkladu č.			
	51	52	53	54	
Grampozitivní bakterie					
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0,0065	0,10	0,20	0,025	0,025
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0,39	0,20	0,39	0,10	0,013
<i>Staphylococcus aureus</i> NR 2855	0,39	1,56	3,13	0,10	0,20
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0,10	0,39	0,39	0,05	0,025
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IFO 12993	0,39	0,78	1,56	0,10	0,10
<i>Staphylococcus epidermidis</i> NR 2942	0,20	0,78	1,56	0,10	0,10
<i>Enterococcus faecalis</i> NR 2943	3,13	12,5	25	1,56	1,56
Gramnegativní bakterie					
<i>Alcaligenes faecalis</i> IFO 13111	12,5	3,13	12,5	3,13	6,25
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	3,13	0,025	0,025	0,10	0,10
<i>Enterobacter aerogenes</i> NR 2945	0,78	0,025	0,025	0,10	0,025
<i>Enterobacter cloacae</i> NR 2946	1,56	0,05	0,05	0,20	0,10
<i>Escherichia coli</i> NIEJ JC-2	1,56	0,10	0,05	0,20	0,10
<i>Escherichia coli</i> NR 2630	0,20	0,025	0,025	0,05	0,025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> FDA PGI 602	6,25	0,20	0,20	0,39	0,78
<i>Bordetella bronchiseptica</i> ATCC 4617	3,13	1,56	6,25	0,78	3,13
<i>Proteus rettgeri</i> ATCC 14505	6,25	0,20	0,20	1,56	0,78
<i>Proteus vulgaris</i> OX19 ATCC 6898	0,39	0,025	0,025	0,10	0,013
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	6,25	0,10	0,20	0,78	0,20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NR 2950	25	1,56	1,56	12,5	1,56
<i>Pseudomonas stutzeri</i> IFO 12694	-	0,05	0,05	0,20	0,013
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	3,13	0,10	0,20	0,78	0,39
<i>Salmonella typhimurium</i> IFO 12529	0,78	0,025	0,025	0,10	0,025

Tabulka I - pokračování

Aerobní mikroorganismy	56	Antibakteriální spektrum MIC ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )		
		Sloučenina z příkladu č.		
		59	63	69
Grampozitivní bakterie				
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0,20	0,0065	0,78	0,20
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0,39	0,39	0,78	1,56
<i>Staphylococcus aureus</i> NR 2855	0,78	0,10	3,13	1,56
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0,39	0,05	0,39	0,78
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IFO 12993	0,39	0,39	1,56	1,56
<i>Staphylococcus epidermidis</i> NR 2942	0,39	0,20	0,78	1,56
<i>Enterococcus faecalis</i> NR 2943	12,5	3,13	25	12,5
Gramnegativní bakterie				
<i>Alcaligenes faecalis</i> IFO 13111	3,13	6,25	100	3,13
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	0,10	1,56	0,78	0,10
<i>Enterobacter aerogenes</i> NR 2945	0,10	0,78	0,39	0,10
<i>Enterobacter cloacae</i> NR 2946	0,05	0,78	1,56	0,20
<i>Escherichia coli</i> NIEJ JC-2	0,10	1,56	1,56	0,20
<i>Escherichia coli</i> NR 2630	0,0065	0,39	0,78	0,10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> FDA PCI 602	0,39	3,13	6,25	0,39
<i>Bordetella bronchiseptica</i> ATCC 4617	3,13	3,13	50	0,78
<i>Proteus rettgeri</i> ATCC 14505	1,56	3,13	6,25	0,78
<i>Proteus vulgaris</i> OX19 ATCC 6898	0,013	0,20	0,39	0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	3,13	3,13	3,13	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NR 2950	6,25	25	25	6,25
<i>Pseudomonas stutzeri</i> IFO 12695	0,0033	1,56	0,39	0,20
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	0,78	3,13	3,13	0,20
<i>Salmonella typhimurium</i> IFO 12529	0,05	1,56	0,78	0,10

Tabulka II

	Antibakteriální spektrum MIC ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	
	Sloučenina z příkladu č.	
	5	30
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 23745	0,78	0,20
<i>Bacteroides fragilis</i> NR 2579	3,13	1,56
<i>Bacteroides fragilis</i> NR 2582	0,78	0,39
<i>Bacteroides fragilis</i> NR 2583	0,39	0,10
<i>Bacteroides fragilis</i> NR 2584	0,78	0,78
<i>Bacteroides distasonis</i> NR 2578	0,78	0,78
<i>Bacteroides thetaiotamicron</i> NR 2588	1,56	0,78
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC 15703	0,39	0,10
<i>Clostridium botulinum</i> NR 2611	0,10	0,013
<i>Clostridium perfringens</i> NR 2612	0,39	0,10
<i>Clostridium moniliforme</i> ATCC 25546	0,78	0,10
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC 8501	12,5	-
<i>Peptococcus prevotii</i> ATCC 9321	1,56	0,39
<i>Peptococcus variabilis</i> ATCC 14955	0,78	0,20
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> NR 2743	0,39	0,013
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828	0,78	0,78
<b>Mycoplasma</b>		
<i>Mycoplasma hominis</i> NR 2952	0,10	0,10

## 2. Therapeutická účinnost in vivo

Antibakteriální účinnost derivátů pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinu in vivo, připravených postupy podle níže uvedených příkladů 5, 30, 65 a 66, byla zkoušena proti lethální infekci bakteriemi *Escherichia coli* ML 4707, *Pseudomonas aeruginosa* 4au542 a *Streptococcus pneumoniae* 6-001. Myši ICR o hmotnosti přibližně 20 g se infikují intraperitoneální injekcí příslušné

bakteriální suspenze. Testované sloučeniny se aplikují orálně nebo subkutánně při infikování. Mortalita se sleduje po dobu 5 dnů. Příslušná 50% účinná dávka ( $ED_{50}$ ,  $mg \cdot kg^{-1}$ ), která chrání 50 % pokusných zvířat před uhynutím způsobeným infekcí, je uvedena v tabulce 3.

Tabulka 3

Antibakteriální účinnost in vivo proti systemické infekci u myši ( $ED_{50}$ ,  $mg \cdot kg^{-1}$ )

Sloučenina z příkladu č.	Bakterie			
	Escherichia coli ML 4707		Pseudomonas aeruginosa 4au542	Streptococcus pneumoniae 6-100
	s.c.	p.o.	p.o	p.o
5	0,06	0,11	13,4	10,3
30	0,10	0,62	57,0	65,9
65	-	1,12	-	-
66	-	0,51	-	-

### 3. Akutní toxicita

Příslušné hodnoty  $LD_{50}$  sloučenin připravených v dále uvedených příkladech 5, 6, 7, 16, 17, 18, 30, 36 a 56 jsou větší než  $2\ 000\ mg \cdot kg^{-1}$ . Akutní toxicita těchto sloučenin se stanoví po orální aplikaci myším ICR.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu vykazují široké antimikrobiální spektrum proti grampozitivním, gramnegativním bakteriím a mycoplasmatům, zejména proti těm, které jsou rezistentní či různým antibiotikům, jako jsou peniciliny, Cefalosporiny, aminoglykosidy, tetracykliny a podobně.

Kromě toho mají sloučeniny podle vynálezu nízkou toxicitu a mohutnou a širokou antimikrobiální účinnost. Ochranné účinky sloučenin podle vynálezu vůči systemickým bakteriálním infekcím u myší jsou větší než účinky komerčně dostupných syntetických antibakteriálních prostředků. Proto je možno sloučenin podle vynálezu účinně použít pro prevenci nebo léčení nemocí způsobených lidem nebo zvířatům grampozitivními nebo gramnegativními bakteriemi a baktericidními mikroorganismy.

Například je možno léčit a/nebo zabránit nemocem vyvolaným níže uvedenými mikroorganismy nebo jejich směsmi: Staphylococcus, Streptococcus, Aerococcus, Enterococcus, Micrococcus, Lactobacillus, Bifidobacterium, Clostridium, Eubacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Propionibacterium, Excharichia, Citrobacter, Gampylobacter, Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Serratia, Salmonella, Vibrio, Aeromonas, Haemophilus, Neisseria, Acinetobacter, Alcaligenes, Bocteroides, Fusobacterium, Mycoplasma a jiné mikroorganismy.

Vynález se dále týká farmaceutických prostředků obsahujících alespoň jednou sloučenou vyrobenou způsobem podle vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat lidem nebo zvířatům orálně nebo neorálně různými běžnými aplikačními metodami.

Sloučenin podle vynálezu se používá buď jako takových, nebo formulovaných s pomocnými látkami, kapalnými ředidly, pojivy, mazivy, zvlhčovadly atd., například v podobě obvyklých léčebných prostředků, jako jsou tablety, granule, tablety obsahující cukr, prášky, tobolky, gely, bezvodé sirupy, sirupy, ampulky, suspenze, kapaliny, emulze, masti, pasty, krémy, čípky a podobně.

Také je možno jako přísad pro formulování použít činidel zpomalujících rozpouštění, činidel urychlujících absorpci povrchově aktivních látek a podobně, tedy jakýchkoliv formulovacích přísad, které jsou farmaceuticky vhodné.

Sloučenin podle vynálezu je možno použít samotných nebo je možno použít směsí alespoň dvou různých představitelů těchto



sloučenin, jejichž množství činí přibližně 0,1 až 99,5 %, výhodně 0,5 až 95 %, vztaženo na hmot. množství celého léčiva.

Léčivý prostředek podle vynálezu může být formulován jako kombinace sloučeniny podle vynálezu nebo její směsi a jinými vhodnými sloučeninami, které jsou farmaceuticky účinné.

Denní dávka nové sloučeniny podle vynálezu pacientovi může kolísat v závislosti na individuální osobě, na druhu zvířete, jejich hmotnosti a druhu onemocnění, avšak zpravidla bývá v rozmezí 0,5 až 500 mg na 1 kg tělesné hmotnosti, s výhodou asi 1 až 300 mg.

Způsob výroby sloučenin podle vynálezu je blíže objasněn dále uvedenými příklady.

#### Příprava výchozích látek

#### Srovnávací příklad

#### Příprava diethylesteru kyseliny N-(3,4-difluor-2-hydroxyfenyl)-aminomethylenmalonové

(a) Roztok 500 mg 2,3-difluor-6-nitrofenolu v 7 ml methanolu se hydrogenuje 6 hodin za použití 60 mg aktivního uhlí s obsahem 5 % palladia. Reakční směs se potom zfiltruje v atmosféře dusíku a filtrát se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 414 mg surového 2-amino-5,6-difluorfenolu.

(b) Směs 414 mg shora uvedeného aminofenolu s 618 mg diethylesteru kyseliny ethoxymethylenmalonové se zahřívá 5 minut při teplotě 130 °C v atmosféře dusíku. Získaný krystalický zbytek se rozetře s ethanolem a zfiltruje, čímž se získá 590 mg diethylesteru kyseliny N-(3,4-difluor-2-hydroxyfenyl)-aminomethylenmalonové o teplotě tání 178 až 180 °C; MS m/z 315 (M<sup>+</sup>). Dalších 59 mg těchto krystalů se získá chromatografickým zpracováním matečného louhu na koloně silikagelu za použití směsi choloroformu s acetonem (20 : 1) jakožto elučního činidla.

Příprava ethylesteru kyseliny 8-benzyloxy-6,7-difluoro-4-hydroxy-3-chinolinkarboxylové (postup 1)

(c) Ke směsi 80 mg diethylesteru kyseliny N-(3,4-difluor-2-hydroxyfenyl)aminomethylenmalonové se 70 mg bezvodého uhličitanu draselného v 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 30  $\mu$ l benzylbromidu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se zbytek rozpustí v dichlormethanu a nerozpuštěné podíly se odfiltrují. Filtrát se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří. Krystalický zbytek se promyje n-hexanem a překrystaluje z methanolu, čímž se získá 90 mg diethylesteru kyseliny N-(2-benzyloxy-3,4-difluorfenyl)aminomethylenmalonové o teplotě tání 87 °C, MS m/z 405 ( $M^+$ ).

(d) Roztok 280 mg shora uvedeného malonanu ve 2,8 ml difenyl-etheru se zahřívá 30 minut při teplotě 250 °C v atmosféře dusíku. Po ochlazení reakční směsi se za sníženého tlaku odstraní z reakčního prostředí vzniklý ethanol, tmavě hnědý roztok se vnese na kolonu z 10 g silikagelu, potom následují postupná eluce benzenem, dichlormethanem a směsí dichlormethanu a acetonem (30:1). Čisté frakce se spojí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž vznikne krystalický zbytek. Ten se potom promyje směsí n-hexanu s ethylacetátem, čímž se získá 90 mg ethyl esteru kyseliny 8-benzyloxy-6,7-difluor-4-hydroxy-3-chinolinkarboxylové. Překrystalováním z methanolu se připraví analytický vzorek o teplotě tání 200 až 201 °C; MS m/z 359 ( $M^+$ ).

Příprava ethylesteru kyseliny 8-benzyloxy-6,7-difluor-4-hydroxy-3-chinolinkarboxylové (postup 2)

K roztoku 300 mg ethylesteru kyseliny 6,7-difluor-4,8-dihydroxy-3-chinolinkarboxylové v 6 ml bezvodého dimethylformamidu se za míchání přidá 308 mg bezvodého uhličitanu draselného a potom 145  $\mu$ l benzylchloridu. Směs se potom míchá 11 hodin při teplotě 55 až 65 °C. Potom se reakční směs zředí 30 ml vody a extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší bezvodým síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na 7 g silikagelu za použití směsi acetonu s chloroformem (1:20) ja-

kožto elučního činidla, čímž se získá 113 mg ethylesteru kyseliny 8-benzyloxy-6,7-difluor-4-hydroxy-3-chinolinkarboxylové o teplotě tání 200 až 201 °C; MS m/z 359 ( $M^+$ ), po překrystalování z methanolu.

Příprava ethylesteru kyseliny 8-benzyloxy-6,7-difluor-1-(formylmethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové

(e) Směs 410 mg ethylesteru kyseliny 8-benzyloxy-6,7-difluor-4-hydroxy-3-chinolinkarboxylové s 315 mg bezvodého uhličitanu draselného v 10 ml bezvodého dimethylformamidu se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, potom se přidá 260 mg O-(2,4-dinitrofenyl)-hydroxyaminu. Potom se směs míchá při teplotě místnosti po dalších 6,5 hodiny. Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se ke zbytku přidá 12 ml vody a směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje nejprve studenou vodou a potom etherem, čímž se získá 405 mg ethylesteru kyseliny 1-amino-8-benzyloxy-6,7-difluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové. Překrystalováním z methanolu se získá analytický vzorek o teplotě tání 143 až 144 °C; MS m/z 374 ( $M^+$ ).

(f) K 1,51 ml anhydridu octového se při teplotě 0 °C přidá 0,60 ml 98% kyseliny mravenčí. Směs se míchá 15 minut při teplotě 0 °C, 15 minut při teplotě 50 °C a potom se ochladí na teplotu 0 °C. K tomuto roztoku se přikape roztok 400 mg shora uvedeného aminu ve 2,1 ml 98% kyseliny mravenčí. Směs se míchá 2 dny při teplotě místnosti. Potom se reakční směs odpaří za sníženého tlaku, čímž vznikne krystalický zbytek, který se překrystaluje z ethanolu; tím se získá 410 mg ethylesteru kyseliny 8-benzyloxy-6,7-difluor-1-(formylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové o teplotě tání 188 až 190 °C; MS m/z 402 ( $M^+$ ).

(g) Směs 400 mg shora uvedeného formamidu, 275 mg bezvodého uhličitanu draselného a 17 ml bezvodého dimethylformamidu se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Po přidání 0,19 ml methyljodidu ke směsi se v míchání pokračuje po 2,6 hodiny. Potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi chloroform a vodu. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří do sucha ze sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje

z ethanolu, čímž se získá 335 mg ethylesteru kyseliny 8-benzyloxy-6,7-difluor-1-(formylmethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové o teplotě tání 180 až 181 °C; MS m/z 416 ( $M^+$ ).

Příprava kyseliny 6,7-difluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové

(h) 330 mg ethylesteru kyseliny 8-benzyloxy-6,7-difluor-1-(formylmethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové se hydrogenuje 4 hodiny za použití 50 mg aktivního uhlí s obsahem 5 % palladia jakožto katalyzátoru ve 14 ml chloroformu. Potom se reakční směs zředí 14 ml methanolu a zfiltruje. Filtrační koláč se promyje směsí chloroformu a methanolu (1:1). Spojené filtráty se odpaří a zbytek se překrystaluje z ethanolu, čímž se získá 239 mg ethylesteru kyseliny 6,7-difluor-1-(formylmethylamino)-8-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové o teplotě tání 221 až 225 °C (za rozkladu); MS m/z 326 ( $M^+$ ).

(i) Směs 210 mg shora uvedeného esteru s 5,2 ml 0,5 N roztoku hydroxidu sodného se zahřívá 2 hodiny při teplotě 100 °C v atmosféře dusíku. Potom se reakční směs okyslí 0,16 ml kyseliny octové. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší za sníženého tlaku, čímž se získá 168 mg kyseliny 6,7-difluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové. Překrystalováním z ethanolu se získá analytický vzorek o teplotě tání 248 až 250 °C (za rozkladu); MS m/z 270 ( $M^+$ ).

Příklad 1

Příprava kyseliny

9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Směs 105 mg kyseliny 6,7-difluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové, připravené ve srovnávacím příkladu (i), se 150 mg paraformaldehydu a 5 ml bezvodého dioxanu se zahřívá 3 hodiny při teplotě 100 °C v atmosféře dusí-

ku. Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se ke zbytku přidá 20 ml dimethylformamidu a směs se míchá 20 minut, potom se zfiltruje. Filtrační koláč se promyje dimethylformamidem a spojené filtráty se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozetře s vodou a po zfiltrování se získá 97 mg kyseliny 9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové. Překrystalováním z dimethylformamidu se připraví analytický vzorek o teplotě tání 290 až 292 °C (za rozkladu); MS m/z 282 (M<sup>+</sup>).

## Příklad 2

### Příprava kyseliny

9,10-difluor-2,3-dimethyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Směs 50 mg kyseliny 6,7-difluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové, připravené ve srovnávacím příkladu (i), 1 ml 90 % acetaldehydu a 5 ml dioxanu se zahřívá 3 hodiny při teplotě 100 °C v atmosféře dusíku. Potom se reakční směs odpaří za sníženého tlaku, čímž se získají 52 mg kyseliny 9,10-difluor-2,3-dimethyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 285 až 289 °C; MS m/z 296 (M<sup>+</sup>).

## Příklad 3

Příprava kyseliny 9,10-difluor-2-(hydroxymethyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Suspenze 50 mg kyseliny 6,7-difluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové, připravené ve srovnávacím příkladu (i), 45 µl diethylacetalu glykolaldehydu a 7 mg pyridinium-p-toluensulfonátu ve 2 ml bezvodého dioxanu se zahřívá 5 hodin při teplotě 110 °C v atmosféře dusíku.

Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se krystalický zbytek promyje vodou a methanolem, čímž se získají 52 mg kyseliny 9,10-difluor-2-(hydroxymethyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 254 až 258 °C (za rozkladu); MS m/z 312 (M<sup>+</sup>).

#### Příklad 4

Příprava p-toluensulfonové sole kyseliny 9,10-difluor-2-[(dimethylamino)methyl]-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Suspenze 50 mg kyseliny 6,7-difluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové, připravené ve srovnávacím příkladu (i), 37 mg dimethylacetalu dimethylaminoacetaldehydu a 53 mg monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové ve 2 ml bezvodého dioxanu se zahřívá 17 hodin při teplotě 110 °C v atmosféře dusíku. Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se zbytek překrystaluje z methanolu, čímž se získá 61 mg p-toluensulfonové sole kyseliny 9,10-difluor-2-[(dimethylamino)methyl]-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 232 až 236 °C (za rozkladu); FAB-MS m/z 340 (MH<sup>+</sup>).

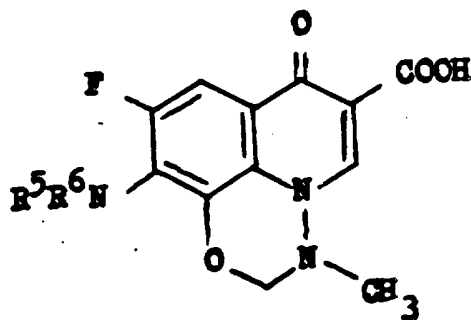
#### Příklad 5

Příprava kyseliny 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

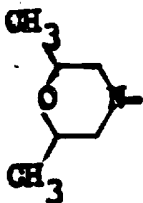
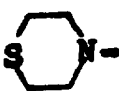

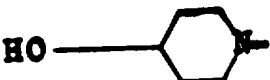
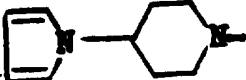
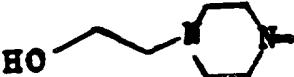
Směs 30 mg kyseliny 9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, přípravné v příkladu 1, se 47 µl N-methylpiperazinu a 3 ml bezvodého pyridinu se zahřívá 9 hodin při teplotě 100 až 110 °C v atmosféře dusíku. Pyridin se potom odstraní za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z methanolu, čímž se získá 23 mg kyseliny 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-

-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 268 až 269 °C (za rozkladu); MS m/z 362 (M<sup>+</sup>).


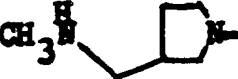
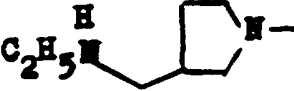
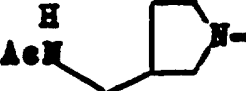
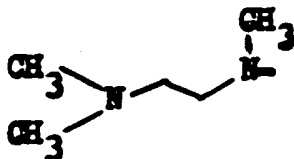
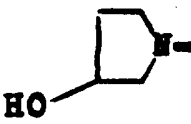

Postupem obdobným postupu popsanému v příkladu 5 se připraví níže uvedené sloučeniny:

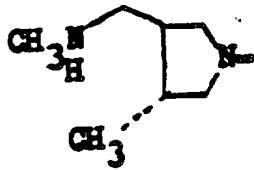


Příklad č.	R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> N-	Teplota tání °C	rozpuštědlo pro překry- stalování	MS m/z
6		240 až 245 (rozkl.)	methylalko- hol	349 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>
7		127 až 239 (rozkl.)	CH <sub>3</sub> CH/CHCl <sub>3</sub>	362 (M <sup>+</sup> )
8		256 až 259 (rozkl.)	dimethyl- formamid	425 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>
9		> 300	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH/CHCl <sub>3</sub>	349 (M <sup>+</sup> )

Příklad č.	R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> N-	Teplota tání °C	rozpuštědlo pro překry- stalování	MS m/z
10		> 300	dimethyl- formamid	377 (M <sup>+</sup> )
11		> 300 (rozkl.)	dimethyl- formamid	365 (M <sup>+</sup> )
12		238 až 242	CH <sub>3</sub> OH	377 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>
13		256 až 258	CH <sub>3</sub> OH/CHCl <sub>3</sub>	363 (M <sup>+</sup> )
14		272 až 274 (rozklad)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	413 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>
15		270 až 275	H <sub>2</sub> O	393 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>



Příklad č.	R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> N-	Teplota tání °C	rozpuštědlo pro překry- stalování	MS m/z
16		243 až 246	CH <sub>3</sub> OH/CHCl <sub>3</sub>	262 (M <sup>+</sup> )
17		242 až 244 (rozkl.)	dimethyl- formamid	377 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>
18		251 až 252 (rozkl.)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	391 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>
19		239 až 241 (rozkl.)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	405 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>
20		266 až 268 (rozkl.)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	365 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>
21		284 až 286 (rozkl.)	dimethyl- formamid	350 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>
22		280 až 284 (rozkl.)	CH <sub>3</sub> OH/CHCl <sub>3</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	345 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>

Příklad č.	R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> N-	Teplota tání °C	rozpuštědlo pro překrystalování	MS m/z
23		220 až 220 (rozkl.)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	391 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>

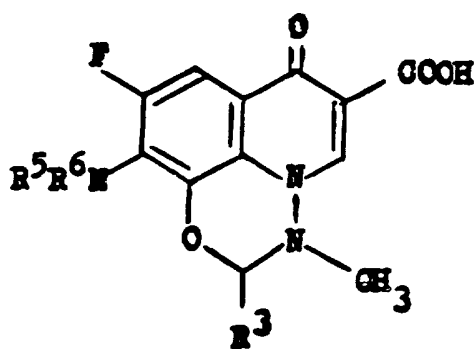
<sup>+</sup>) FAB-MS

#### Příklad 24

Příprava kyseliny 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-(3-oxo-1-piperazinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Směs 40 mg kyseliny 9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 1, a 31,1 mg 2-piperazinenu, 31,8 mg 1,4-diazabicyklo[2.2.2]-oktanu a 1 ml bezvodého dimethylsulfoxidu se zahřívá 28,5 hodiny při teplotě 130 °C v atmosféře dusíku. Rozpuštědlo se potom odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě (silikagel; eluční činidlo = směs CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 10:1,5) a překrystaluje ze směsi dichlormethanu s methanolem, čímž se získá 6,3 mg kyseliny 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-(3-oxo-1-piperazinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání nad 300 °C; FAB/MS m/z (MH<sup>+</sup>).

Ze sloučenin popsanych v příkladech 2, 3 a 4 se postupem obdobným postupu z příkladu 5 připraví tyto sloučeniny:



příklad č.	R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> N-	R <sup>3</sup>	teplota tání °C	rozpuštědlo pro překry- stalování	MS m/z
25		CH <sub>3</sub>	240 až 242 (rozkl.)	CH <sub>3</sub> OH	362 (M <sup>+</sup> )
26		CH <sub>3</sub>	203 až 206	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	376 (M <sup>+</sup> )
27		CH <sub>2</sub> OH	229 až 231 (rozkl.)	CH <sub>3</sub> OH	393 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>
28		CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	210 až 212	CH <sub>3</sub> OH	420 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>

<sup>+</sup>) FAB-MS

## Příklad 29

Přípravy kyseliny 10-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

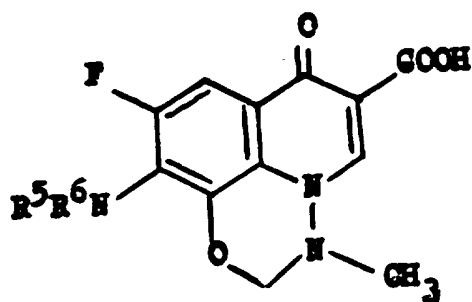
Směs 28 mg kyseliny 9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 1, s 94 mg 3-(benzyloxykarbonylamino)pyrrolidinu a 3 ml bezvodého pyridinu se zahřívá 3 hodiny při teplotě 100 °C v atmosféře dusíku. Potom se pyridin odstraní za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z methanolu, čímž se získá 36 mg kyseliny 10-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 227 až 230 °C MS m/z 482 ( $M^+$ ).

## Příklad 30

Příprava kyseliny 10-(3-amino)-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

30 mg kyseliny 10-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 29, se hydrogenuje za použití 10 mg aktivního uhlí obsahujícího 5 % palladia jakožto katalyzátoru ve 2 ml dimethylformamidu po dobu 4,5 hodiny. Po odfiltrování katalyzátoru se filtrát zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z methanolu, čímž se získá 16 mg kyseliny 10-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 230 až 234 °C (za rozkladu); MS m/z 348 ( $M^+$ ).

Postupem obdobným postupem popsanému v příkladech 29 a 30 se připraví tyto sloučeniny:



příklad č.	R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> N-	teplota tání °C	rozpuštědlo pro překrytování	MS m/z
31		286 až 288 (rozkl.)	H <sub>2</sub> O	363 (NH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>
32		269 až 273 (rozkl.)	CH <sub>3</sub> OH	377 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>
33		240 až 245 (rozkl.)	CH <sub>3</sub> OH	363 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>
34		262 až 265 (rozkl.)	CH <sub>3</sub> OH	377 (MH <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>

příklad č.	R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> N-	teplota tání °C	rozpouštědlo pro překrysta- lování	MS m/z
---------------	----------------------------------	--------------------	--	--------

35		252 až 256 (rozkl.)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	390 (M <sup>+</sup> )
----	--	------------------------	----------------------------------	-----------------------

+) FAB MS

#### Příklad 36

Příprava kyseliny 10-(3,4-dimethyl-1-piperazinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Směs 60 mg kyseliny 9-fluor-3-methyl-10-(3-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 7, s 1 ml 98% kyseliny mravenčí a 1 ml 35% formalinu se míchá při teplotě 100 až 110 °C. Po zahřívání po dobu 2 hodin se směs odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve vodě, zneutralizuje 1 N roztokem hydroxidu sodného a extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje vodou a vysuší bezvodým síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se krystalický zbytek překrystaluje z methanolu, čímž se získá 43 mg kyseliny 10-(3,4-dimethyl-1-piperazinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 257 až 259 °C; FAB-MS m/z 377 (MH<sup>+</sup>).

## Příklad 37

Příprava kyseliny 9-fluor-10-(3-methoxy-1-pyrrolidinyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

K suspenzi 100 mg kyseliny 9-fluor-10-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 21, v 10 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 30 mg olejového roztoku hydridu sodíku o koncentraci 60 % a 40  $\mu$ l methyljodidu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se přidá 30 mg 60% olejového roztoku hydridu sodíku a 40  $\mu$ l methyljodidu a vzniklá směs se míchá další 3 hodiny při teplotě 45 °C. Potom se oddestiluje rozpouštědlo za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidají 2 ml studené vody a 2,3 ml 0,5 N roztoku hydroxidu sodného a vzniklá suspenze se zahřívá 2 hodiny při teplotě 100 °C. Potom se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zneutralizuje kyselinou octovou a zředí vodou, potom se extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a zahuští za sníženého tlaku, čímž se získá krystalický zbytek, který se chromatografuje na silikagelu za použití směsi acetonu a chloroformem (1:9) jakožto elučního činidla. Po překrystalování z methanolu se získají 42 mg kyseliny 9-fluor-10-(3-methoxy-1-pyrrolidinyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 233 až 234 °C; FAB-MS m/z 364 (MH<sup>+</sup>).

## Příklad 38

Příprava kyseliny 9-fluor-10-(4-methoxy-1-piperidyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové.

Postupem, obdobným postupu popsanému v příkladu 37, se z kyseliny 9-fluor-10-(4-hydroxy-1-piperidyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 13, získá kyselina 9-fluor-10-(4-methoxy-1-

-piperidyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová v podobě krystalů o teplotě tání 229 až 233 °C (za rozkladu) po překrystalování ze směsi chloroformu a n-hexanem; MS m/z 377 (M<sup>+</sup>).

#### Příklad 39

Příprava kyseliny 10-(1,1-dioxid-4-thiomorfolinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

K suspenzi 50 mg kyseliny 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-(4-thiomorfolinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 11, v 5 ml dichlormethanu se přidají 74 mg kyseliny m-chlorperbenzoové o čistotě 70 %. Směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti, potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se promyje etherem, dichlormethanem a směsí chloroformu a methanolem a překrystaluje z dimethylformamidu, čímž se získá 22 mg kyseliny 10-(1,1-dioxid-4-thiomorfolinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání nad 300 °C; MS m/z 397 (M<sup>+</sup>).

#### Příklad 40

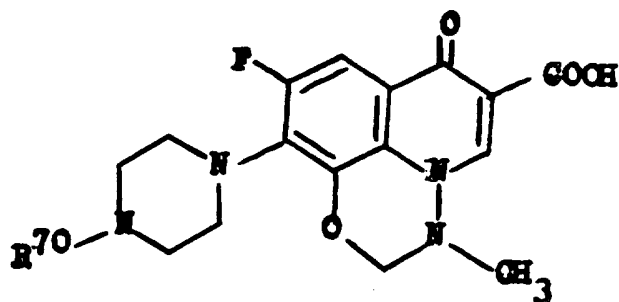
Příprava kyseliny 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-[4-(2-oxo-n-propyl)-1-piperazinyl]-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové.

Směs 50 mg kyseliny 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-(1-piperazinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 6, se 17 µl chloroformu, 40 µl triethylaminu s 1 ml bezvodého dimethylformamidu se zahřívá 3,5 hodiny při teplotě 80 °C. Těkavé složky se potom odstraní za sníženého tlaku a zbytek se suspenduje ve vodě. Vzniklá sraženina se odfiltruje a překrystaluje ze směsi dichlormethanu s methyl-




alkoholem, čímž se získají 32 mg kyseliny 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-[4-(2-oxo-n-propyl)-1-piperazinyl]-2,3-dihydro-7H-pyrido-[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 225 až 229 °C (za rozkladu); FAB-MS m/z 405 (MH<sup>+</sup>).

Postupem, obdobným postupu popsanému v příkladu 40, se připraví dále uvedené sloučeniny:



příklad č.	R <sup>70</sup>	teplota tání °C	rozpuštědlo pro překry- stalování	FAB-MS m/z
41		223 až 226 (rozkl.)	dimethyl- formamid	467 (MH <sup>+</sup> )
42	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	273 až 275 (rozkl.)	CH <sub>5</sub> OH	377 (MH <sup>+</sup> )
43	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	255 až 257 (rozkl.)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	391 (MH <sup>+</sup> )
44	FCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	257 až 259 (rozkl.)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	395 (MH <sup>+</sup> )
45	HOOCCH <sub>2</sub> -	256 až 259 (rozkl.)	H <sub>2</sub> O	407 (MH <sup>+</sup> )

příklad č.	R <sup>70</sup>	teplota tání °C	rozpouštědlo pro překry- stalování	FAB-MS m/z
46	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	236 až 238 (rozkl.)	CH <sub>3</sub> OH	389 (MH <sup>+</sup> )
47		275 až 276 (rozkl.)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	484 (MH <sup>+</sup> )

## Příklad 48

Příprava kyseliny 10-[3-(ethylmethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Z kyseliny 9-fluor-3-methyl-10-[3-[(methylamino)-methyl]-1-pyrrolidinyl]-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 17, a ethyljodidu se postupem, obdobným postupu popsanému v příkladu 40, připraví kyselina 10-[3-[(ethylmethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová v podobě krystalů o teplotě tání 210 až 225 °C po překrytalování ze směsi chloroformu s methanolem a n-hexanem; FAB-MS m/z 405 (MH<sup>+</sup>).

## Příklad 49

Příprava kyseliny 10-[4-(3-karboxypropinoyl)-1-piperazinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové.

Směs 50 mg kyseliny 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-(1-piperazinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, získané v příkladu 6, s 21,6 mg anhydridu kyseliny jantarové, 40  $\mu$ l triethylaminu a 4 ml dimethylformamidu se zahřívá 2 hodiny při teplotě 80 °C. Potom se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se suspenduje ve vodě. Vzniklá sraženina se ofiltruje a překrystaluje ze směsi dichlormethanu a methanolem, čímž se získá 50 mg kyseliny 10-[4-(3-karboxypropionyl)-1-piperazinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 257 až 259 °C (za rozkladu); FAB-MS m/z 449 (MH<sup>+</sup>).

## Příklad 50

Příprava kyseliny 10-(4-acetyl-1-piperazinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Z kyseliny 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-(1-piperazinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 6 a z anhydridu kyseliny octové se postupem, obdobným postupu z příkladu 49, připraví kyselina 10-(4-acetyl-1-piperazinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová v podobě krystalů o teplotě tání 294 až 296 °C (za rozkladu) po překrystalování ze směsi dichlormethanu s methanolem; FAB-MS m/z 391 (MH<sup>+</sup>).

## Příklad 51

Příprava kyseliny 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-[4-(3-oxo-n-butyl)-1-piperazinyl]-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Směs 30 mg kyseliny 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-(1-piperazinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 6 a 36  $\mu$ l methylvinylketonu a 1 ml ethanolu se zahřívá 12 hodin pod zpětným chladičem, potom

se ochladí na teplotu místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje a překrystaluje z ethanolu, čímž se získá 28 mg kyseliny 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-[4-(3-oxo-n-butyl)-1-piperazinyl]-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 187 až 189 °C (za rozkladu); FAB-MS m/z 419 (MH<sup>+</sup>).

## Příklad 52

Příprava dvojsodné sole kyseliny 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-[4-(sulfonátomethyl)-1-piperazinyl]-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Směs 26 mg 35% formalinu se 32 mg hydrogensířičitého sodného a 0,5 ml vody se zahřívá 30 minut při teplotě 75 °C, potom se ochladí na teplotu místnosti. Ke vzniklému roztoku se přidá 100 mg kyseliny 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-(1-piperazinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 6, a 15 mg hydroxidu sodného. Potom se směs zahřívá 1 hodinu při teplotě 75 °C, potom se přidají 2 ml ethanolu. Směs se potom ochladí na teplotu místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje a překrystaluje ze směsi vody s ethanolem (1:2), čímž se získá dvojsodná sůl kyseliny 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10[4-(sulfonátomethyl)-1-piperazinyl]-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 260 až 263 °C (za rozkladu); <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ : 2,98 (3H,S), 3,05 (4H,m), 3,39 (4H,m), 3,84 (2H,S), 5,18 (2H),S), 7,55 (1H, d, J = 13,4 Hz), 8,34 (1H,S).

## Příklad 53

Příprava kyseliny 10-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperazinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

100 mg kyseliny 9-fluor-3-methyl-10-[4-(4-nitrobenzyl)-1-piperazinyl]-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 47, se hydro-

genuje 2 hodiny ve směsi dichlormethanu s methanolem (1:1) za použití 10 mg aktivního uhlí obsahujícího 5 % palladia jakožto katalyzátoru. Po odfiltrování katalyzátoru se filtrát odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z ethanolu, čímž se získá 69 mg kyseliny 10-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperazinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 237 až 238 °C (za rozkladu); FAB-MS m/z 454 (MH<sup>+</sup>).

## Příklad 54

Příprava kyseliny 10-[3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Směs 40 mg kyseliny 10-[3-(acetylaminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido-[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 19, se 2,5 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného se zahřívá 3 hodiny při teplotě 100 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zneutralizuje kyselinou octovou a vyloučená sraženina se odfiltruje a překrystaluje z methanolu, čímž se získá 15 mg kyseliny 10-[3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 177 až 180 °C (za rozkladu); FAB-MS m/z 363 (MH<sup>+</sup>).

## Příklad 55

Příprava kyseliny 6-fluor-8-hydroxy-7-(1-imidazolyl)-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové

K roztoku 50 mg kyseliny 6,7-difluor-8-hydroxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové, připravené ve srovnávacím příkladu (i), ve 2 ml bezvodého dimethylformamidu se za míchání přidají 32 mg karbonyldimidazolu. V míchání se pokračuje nejprve 2 hodiny při teplotě místnosti po-

tom 5 hodin při teplotě 80 °C. Potom se odstraní rozpouštědlo za sníženého tlaku a zbytek se suspenduje ve vodě, potom se přidáním kyseliny octové upraví pH na hodnotu 5. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje methanolem, čímž se získá 35 mg kyseliny 6-fluor-8-hydroxy-7-(1-imidazolyl)-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolin-karboxylové v podobně nažloutlého prášku; FAB-MS m/z 319 (MH<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-dimethylsulfoxid) δ: 2,82 (3H, s), 7,10 (1H, d, J=10,7 Hz) 7,61 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,62 (1H, s), 8,92 (1H, s), 15,33 (1H, br.s)

#### Příklad 56

Příprava kyseliny 9-fluor-10-(1-imidazolyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Suspenze 15 mg kyseliny 6-fluor-8-hydroxy-7-(1-imidazolyl)-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolin-karboxylové, připravené v příkladu 55, ve směsi 1 ml 35% formalinu s 1 ml dioxanu se zahřívá 1,5 hodiny při teplotě 100 až 110 °C v atmosféře, dusíku. Potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a krystalický zbytek se promyje methanolem, čímž se získá 15 mg kyseliny 9-fluor-10-(1-imidazolyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido-[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové v podobě narůžovělého prášku. Překrystalováním z dimethylformamidu a etheru se získá analytický vzorek o teplotě tání než 300 °C; FAB-MS m/s 331 (MH<sup>+</sup>).

Z kyseliny 9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-5-karboxylové a imidazolu se v dimethylsulfoxidu připraví postupem obdobným postupu popsanému v příkladu 5 také kyselina 9-fluor-10-(1-imidazolyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido-[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová.

## Příklad 57

Příprava benzylesteru kyseliny 9-fluor-10-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Směs 10 mg kyseliny 9-fluor-10-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 21, a 8 mg bezvodého uhličitanu draselného a 0,5 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny, potom se přidá 10,8 mg benzylbromidu. Vzniklá směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a potom se odpaří za sníženého tlaku.

Zbytek se suspenduje ve vodě a vzniklá suspenze se extrahuje chloroformem. Extrakt se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se rozetře s etherem, čímž se získá 11 mg benzylesteru kyseliny 9-fluor-10-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 196 až 198 °C (za rozkladu); FAB-MS m/z 440 (MH<sup>+</sup>).

## Příklad 58

Příprava benzylesteru kyseliny 10-(3-chlor-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové.

8 mg benzylesteru kyseliny 9-fluor-10-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připraveného v příkladu 57, se rozpustí v 0,2 ml thionylchloridu a roztok se míchá 15 minut při teplotě 60 °C. Reakční směs se potom zředí vodou a extrahuje chloroformem.

Extrakt se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na 2 g silikagelu s chloroformem jakožto elučním činidlem, čímž se získá 2,8 mg benzylesteru kyseliny 10-(3-chlor-1-

-pyrrolidinylyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido-[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání nad 300 °C; FAB-MS m/z 458 (MH<sup>+</sup>), 460 (MH+2)<sup>+</sup>.

#### Příklad 59

Příprava kyseliny 10-(3-chlor-1-pyrrolidinylyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové.

2,5 mg benzylesteru kyseliny 10-(3-chlor-1-pyrrolidinylyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připraveného v příkladě 58, se hydrogenuje v chloroformu za použití 1 mg aktivního uhlí s obsahem 5 % palladia jakožto katalyzátoru.

Po odfiltrování katalyzátoru se filtrát odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z ethanolu, čímž se získá 1,0 mg kyseliny 10-(3-chlor-1-pyrrolidinylyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 269 až 272 °C (za rozkladu); FAB-MS m/z 368 (MH<sup>+</sup>), 370 (MH+2)<sup>+</sup>.

#### Příklad 60

Příprava kyseliny 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinylyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové postupem přes fluorboranový meziprodukt

a) směs 100 mg kyseliny 9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 1, s 1 ml 60% vodné kyseliny fluoroboritě se zahřívá 12 hodin při teplotě 90 °C. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se vyloučená sraženina odfiltruje, promyje methanolem a vysuší za sníženého tlaku, čímž se získá 110 mg surového 9,10-difluor-6-[[[(difluoroboryl)oxy)karbonyl]-3-methyl-2,3-



-dihydro-7H-pyrido-[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-7-onu; FAB-MS m/z 331 (MH<sup>+</sup>).

b) K roztoku 33 mg shora uvedeného boranového meziproduktu v 1 ml dimethylsulfoxidu se za míchání přidá 15 µl N-methylpiperazinu a 20 µl triethylaminu. Směs se potom míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, potom se lyofilizuje. Zbytek se nechá vykrystalovat z methanolu, čímž se získá 28 mg 6-[[[(difluoroboryl)-oxy]karbonyl]-9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-7-onu v podobě žlutých krystalů o teplotě tání 228 až 230 °C (za rozkladu); FAB-MS m/z 411 (MH<sup>+</sup>).

c) K roztoku shora uvedeného boranového meziproduktu (5 mg) v 1 ml 95% ethanolu se přidají 3 µl triethylaminu. Směs se zahřívá 4 hodiny pod zpětným chladičem, potom se ochladí na teplotu místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje, čímž se získá kyselina 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 268 až 269 °C (za rozkladu).

#### Příklad 61

#### Příprava kyseliny

9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové postupem přes acetoxyboranový meziprodukt

a) Směs 100 mg kyseliny 9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 1, s 1 ml anhydridu kyseliny octové a 100 mg triacetoxyboranu se zahřívá 15 minut při teplotě 140 °C. Reakční směs se potom odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozetře s acetonem a zfiltruje, čímž se získá 138 mg 6-[[[(diacetoxyboryl)-oxy]karbonyl]-9,10-difluor-3-methyl-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-7-onu; FAB-MS m/z 411 (MH<sup>+</sup>).

b) K roztoku 41 mg shora uvedeného boranového meziprojektu v 1 ml dimethylsulfoxidu se přidá 15  $\mu$ l N-methylpiperazinu a 20  $\mu$ l triethylaminu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se lyofilizuje. Zbytek se nechá vykrytalovat ze směsi methanolu s etherem, čímž se získá 34 mg 6-[[diacetoxyboryl]oxy]karbonyl]-9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-7-onu v podobě krystalů o teplotě tání 156 až 157 °C (za rozkladu); FAB-MS m/z 491 (MH<sup>+</sup>).

c) 5 mg shora uvedeného boranového meziprojektu se suspenduje v 0,1 ml acetonu a k suspenzi se přidá 2,5  $\mu$ l koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se potom míchá 30 minut při teplotě místnosti, potom se ochladí v ledové lázni. Vyloučená sraženina se odfiltruje a rozpustí v 0,1 ml 95% ethanolu. Ke vzniklému roztoku se přidají 2  $\mu$ l triethylaminu a směs se zahřívá 1 hodinu pod zpětný chladičem. Ochlazením roztoku na teplotu místnosti se vyloučí sraženina, která se odfiltruje, čímž se získá kyselina 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-piperaziny)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1,-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová o teplotě tání 268 až 269 °C (za rozkladu).

#### Příklad 62

Příprava pivaloyloxymethylesteru kyseliny 10-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidiny]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Směs 290 mg kyseliny 10-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidiny]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 29, se 130  $\mu$ l pivaloyloxymethylchloridu, 166 mg bezvodého uhličitanu draselného a 10 ml bezvodého dimethylformamidu se míchá 8 hodin při teplotě 45 °C. Potom se odstraní rozpouštědlo za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu. Dichlormethanový roztok se promyje vodou a vysuší bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se překrytaluje z ethylacetátu, čímž se získá 325 mg pivaloyloxymethylesteru ky-

seliny 10-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 185 až 188 °C; FAB-MS m/z 597 (MH<sup>+</sup>).

#### Příklad 63

Příprava pivaloyloxymethylesteru kyseliny 10-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové.

Ze 200 mg pivaloyloxymethylesteru kyseliny 10-[3-benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připraveného v příkladu 62, se postupem obdobným postupu popsanému v příkladu 30 získá pivaloyloxymethylester kyseliny 10-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiamin-6-karboxylové v podobě světle hnědého prášku po vysrážení ze směsi ethylacetátu s n-hexanem.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (9H, s), 1,6-2,4 (2H, m), 2,99 (3H, s), 3,3-4,0 (5H, m), 4,98 (2H, s), 5,96 (2H, s), 7,64 (1H, d, J = 14,4 Hz), 8,37 (1H, s); FAB-MS m/z 463 (MH<sup>+</sup>)

#### Příklad 64

Příprava ethylesteru kyseliny 10-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Směs 337 mg kyseliny 10-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 29, s 84 μl ethyljodidu, 193 mg bezvodého uhličitanu draselného a 12 ml bezvodého dimethylformamidu se míchá 6 hodin při teplotě 45 °C. Potom se odstraní rozpouštědlo za snížené tlaku a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. Dichlormetanový roztok se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a zahustí za sniže-

ného tlaku. Zbytek se potom vnese na kolonu silikagelu a eluuje směsí chloroformu s acetonem (20:1). Čisté frakce se spojí, odpaří za sníženého tlaku do sucha a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu, čímž se získá 271 mg ethylesteru kyseliny 10-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 204 až 207 °C; FAB-MS m/z 511 (MH<sup>+</sup>).

#### Příklad 65

Příprava ethylesteru kyseliny 10-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

200 mg ethylesteru kyseliny 10-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připraveného v příkladu 64, se hydrogenuje ve směsi 25 ml chloroformu s 10 ml methanolu 23 hodiny za použití 120 mg aktivního uhlí s obsahem 5 % palladia jakožto katalyzátoru. Po odfiltrování katalyzátoru se filtrát zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se vnese na kolonu silikagelu a eluuje směsí chloroformu a methanolem (4:1). Čisté frakce se spojí a odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se ještě přečistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě (silikagel, eluční činidlo = směs chloroformu s methanolem 3:1) a překrystaluje z ethanolu, čímž se získá 71 mg ethylesteru kyseliny 10-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 187 až 192 °C (za rozkladu); FAB-MS m/z 377 (MH<sup>+</sup>).

#### Příklad 66

Příprava hydrochloridu kyseliny 10-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

pH roztoku 20 mg kyseliny 10-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 30, v 1 ml vody se přidáním 6 N kyseliny chlorovodíkové upraví na hodnotu 1,0. Vzniklý čirý roztok se potom lyofilizuje a zbytek se nechá vykrytalovat ze směsi vody s ethanolem (1:2), čímž se získá 19 mg hydrochloridu kyseliny 10-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 226 až 228 °C (za rozkladu).

#### Příklad 67

Příprava hydrochloridu kyseliny 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

Postupem obdobných postupu z příkladu 66 se připraví hydrochlorid kyseliny 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 264 až 266 °C (za rozkladu).

#### Příklad 68

Příprava sodné sole kyseliny 9-fluor-3-methyl-10-morfolino-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

14 mg kyseliny 9-fluor-3-methyl-10-morfolino-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, připravené v příkladu 9, se suspenduje v 0,4 ml vody a k suspenzi se za míchání přidá 40 µl 1 N roztoku hydroxidu sodného. Čirý roztok se lyofilizuje a zbytek se nechá vykrytalovat ze směsi vody s ethanolem (1:4), čímž se získá 12 mg sodné sole kyseliny 9-fluor-3-methyl-10-morfolino-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání nad 300 °C.

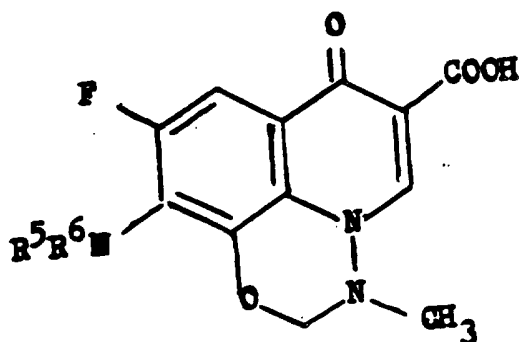
## Příklad 69


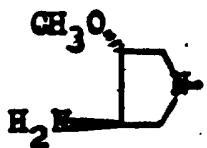
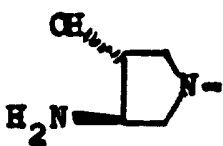
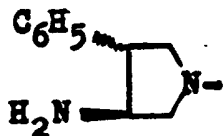
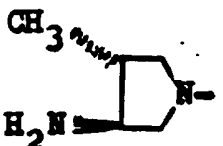
Příprava kyseliny 9-fluor-3-(2-fluorethyl)-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové


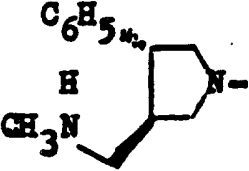

Z ethylesteru kyseliny 8-benzyloxy-6,7-difluor-1-(formyl-amino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolinkarboxylové, připraveného ve srovnávacím příkladu (f) se postupy popsány ve srovnávacích příkladech (g, h a i) za použití 1-brom-2-fluoretanu místo methyljodidu (příklady 1 a 5) připraví kyselina 9-fluor-3-(2-fluorethyl)-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová v podobě krystalů o teplotě tání 220 až 224 °C po překrystalování z methanolu; MS m/z 394 (M<sup>+</sup>).

## Příklady 70 až 77

Ze sloučeniny, připravené v příkladu 1, se postupem, obdobným postupem popsanému v příkladu 5 nebo příkladech 29/30, připraví níže uvedené sloučeniny:



Příklad č.	R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> N-	Teplota tání °C	rozpuštědlo pro překry- stalování	FAB-MS m/z
70		262 (rozkl.)	CH <sub>3</sub> OH	432 (MH <sup>+</sup> )
71		221 až 230 (rozkl.)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH/C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	379 (MH <sup>+</sup> )
72		240 až 245 (rozkl.)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH/C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	365 (MH <sup>+</sup> )
73		253 až 255 (rozkl.)	CH <sub>3</sub> OH/(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> O	425 (MH <sup>+</sup> )
74		240 až 241	CH <sub>3</sub> OH	363 (MH <sup>+</sup> )

Příklad č.	R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> N-	Teplota tání °C	rozpouštědlo pro překry- stalování	FAB-MS m/z
75		> 300 (rozkl.)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH/CHCl <sub>3</sub> /C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	363 (MH <sup>+</sup> )
76		220 až 223 (rozkl.)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	453 (MH <sup>+</sup> )
77		211 až 214 (rozkl.)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH/CHCl <sub>3</sub>	391 (MH <sup>+</sup> )

Ze sloučeniny, získané v příkladu 1, se postupem obdobným postupu popsanému v příkladu 5 nebo v příkladech 29/30 připraví také níže uvedené sloučeniny:

kyselina 10-[3-(aminomethyl)-4-methyl-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová,

kyselina 10-[3-[(ethylamino)methyl]-4-methyl-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová,

kyselina 10-[3-(aminomethyl)-4-chlor-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová,



kyselina 10-[3-(aminomethyl)-4-fluor-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová,

kyselina 10-[3-chlor-4-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová,

kyselina 9-fluor-10[3-fluor-4-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová,

kyselina 10-[3-chlor-4-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová,

kyselina 10-[3-[(ethylamino)methyl]-4-fluor-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová,

kyselina 9-fluor-10-[3-methoxy-4-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová,

kyselina 10-[3-(ethylamino)-4-methoxy-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová,

kyselina 9-fluor-10-(3-hydroxy-4-methoxy-1-pyrrolidinyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová,

kyselina 10-(3-amino-4-chlor-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová,

kyselina 10-(3-amino-4-fluor-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová,

kyselina 10-[3-chlor-4-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-  
-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-  
-benzoxadiazin-6-karboxylové,

kyselina 9-fluor-10-[3-fluor-4-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-  
-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-  
-benzoxadiazin-6-karboxylová,

kyselina 9-fluor-3-methyl-10-(1-oxid-4-thiomorfolinyl)-7-oxo-  
-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylo-  
vá

kyselina 9-fluor-10-[3-hydroxy-4-(methylamino)-1-  
-pyrrolidinyl]-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-  
-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová.

#### Příklad 78

Příprava kyseliny 10-[3-[(4-aminobenzyl)amino]-1-pyrrolidinyl]-9-  
-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-  
-benzoxadiazin-6-karboxylové

Z kyseliny 10-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-  
-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-  
-karboxylové, získané v příkladu 30, se postupem obdobným postupu  
popsanému v příkladech 47 a 53 připraví kyselina 10-[3-[(4-amino-  
benzyl)amino]-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-  
-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová o teplotě  
tání 180 až 182 °C (za rozkladu); FAB-MS m/z 453 (MH<sup>+</sup>).

#### Příklad 79

Příprava kyseliny 9-fluor-10-[3-[[dimethylamino)methylen]amino]-  
-1-pyrrolidinyl-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-  
-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové.

Suspenze 14 mg kyseliny 10-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové, získané v příkladu 30, a 6 µl dimethylacetalu N,N-dimethylformamidu v 0,5 ml bezvodého dimethylformamidu se míchá 8,5 hodiny při teplotě místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje dimethylformamidem a etherem a překrystaluje z dimethylformamidu, čímž se získá 8 mg kyseliny 9-fluor-10-[3-[[dimethylamino)methylen]amino]-1-pyrrolidinyl]-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové v podobě bleděžlutých krystalů o teplotě tání 218 až 220 °C (za rozkladu); FAB-MS m/z 404 (MH<sup>+</sup>).

#### Příklad 80

Příprava sodné sole kyseliny 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové

520 mg kyseliny 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové se rozpustí ve 2,88 ml 0,5 N roztoku hydroxidu sodného. Vzniklý čirý roztok se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 555 mg bleděžlutého prášku, který se překrystaluje z ethanolu, čímž se po sušení při teplotě 80 °C po dobu 2 dnů za sníženého tlaku získá 475 mg sodné sole kyseliny 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové o teplotě tání 252 až 254 °C (za rozkladu); FAB-MS m/z 385.

Dále jsou uvedeny příklady farmaceutických prostředků obsahujících sloučeninu vyrobenou způsobem podle vynálezu:

#### Příklad A

Do sebe zasunovatelné želatinové tobolky, z nichž každá obsahuje níže uvedené složky, se vyrobí obvyklým postupem:

kyselinu 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl- -1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H- -pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6- -karboxylovou	200 mg
Luvoskol (vodorozpustný polyvinyl- pyrrolidon)	20 mg
mannitol	20 mg
mastek	15 mg
stearát hořečnatý	2 mg
	<hr/>
	257 mg

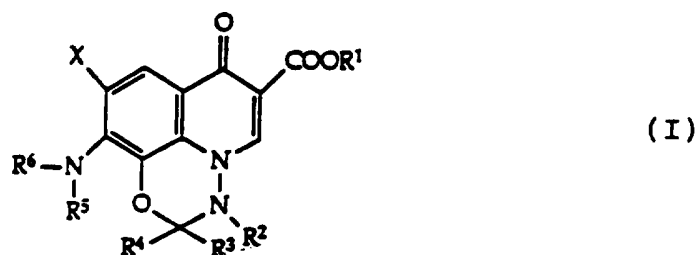
## Příklad B

Tablety z nichž každá obsahuje níže uvedené složky, se vyro-  
bí obvyklým postupem:

kyselinu 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1- -piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H- -pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin- -6-karboxylovou	200 mg
škrob	44 mg
vápenatou sůl karboxymethylcelulózy	30 mg
krystalickou celulózu	40 mg
stearát hořečnatý	6 mg
	<hr/>
	320 mg

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinové deriváty obecného vzorce I



kde

R<sup>1</sup> představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkanoyloxyalkylskupinu nebo benzylskupinu,

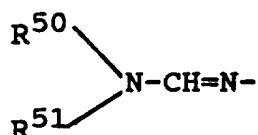
R<sup>2</sup> představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu,

R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> představují nezávisle vždy atom vodíku, nižší alkylskupinu, která je popřípadě substituována hydroxyskupinou, nesubstituovanou aminoskupinou nebo di(nižší alkyl)aminoskupinou, nižší alkylaminoskupinou nebo nižší cykloalkylaminoskupinou,

X představuje atom halogenu,

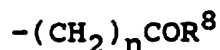
R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> představuje nezávisle vždy atom vodíku nebo nižší alkylskupinu, která je popřípadě substituována hydroxyskupinou, nižší alkoxyskupinou, nesubstituovanou aminoskupinou nebo di(nižší alkyl)aminoskupinou, nižší alkylaminoskupinou nebo nižší cykloalkylaminoskupinou nebo R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> dohromady, spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, vytvářejí pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh, který je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty, vázanými

k atomu nebo atomům uhlíku, zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxy, nižší alkoxy, amino, nižší alkylamino, nižší cykloalkylamino, di(nižší alkyl)amino, nižší alkanoylamino, benzyloxykarbonylamino, halogen, nižší alkyl, amino-nižší alkyl, nižší alkylamino-nižší alkyl, nižší cykloalkylamino-nižší alkyl, di(nižší alkyl)amino-nižší alkyl, nižší alkanoylamino-nižší alkyl, hydroxy-nižší alkyl, fenyl, popřípadě substituovaný amino, halogenem, hydroxy a/nebo nižší alkoxykupinou, heterocyklický kruh, benzylaminoskupinu, popřípadě substituovanou nitro, amino, halogenem, hydroxy a/nebo nižší alkoxykupinou a skupinu obecného vzorce



kde každý ze symbolů  $R^{50}$  a  $R^{51}$  představuje nižší alkyl nebo společně s atomem dusíku, k němuž jsou vázány, oba tyto zbytky dohromady vytvářejí pěti- až osmičlenný nasycený N-heterocyklus, přičemž heterocyklický kruh vytvořený ze zbytku  $R_5$ ,  $R_6$  a přilehlého atomu dusíku popřípadě dále obsahuje skupinu vzorce  $-NR^7-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  nebo  $-NR^7CO-$ , kde

$R^7$  představuje atom vodíku, nižší alkenyl, nižší alkyl, popřípadě substituovaný hydroxy, nižší alkoxy, amino, nižší alkylamino, di(nižší alkyl)amino, halogenem, karboxy a/nebo sulfoskupinou, benzylskupinu, která je popřípadě substituována amino, nitro, nižší alkylamino, di(nižší alkyl)amino, halogenem a/nebo nižší alkoxykupinou nebo skupinu obecného vzorce.



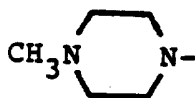
kde  $n$  představuje číslo od 0 do 4 a  $R^8$  představuje atom vodíku, nižší alkoxykupinu, aminoskupinu, která je popřípadě substituována nižším alkylem a/nebo nižším cykloalkylem, nižší alkylskupinu, která je popřípadě substituována karboxylem nebo nižším alkoxykarbonylem nebo fenylskupinu, která

je popřípadě substituována halogenem, nižší alkoxy, hydroxy, nitro a/nebo aminoskupinou;

příčemž pod označením "nižší" se vždy rozumějí příslušné skupiny obsahující až 7 atomů uhlíku;

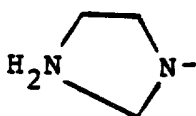
a farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I a hydráty nebo solváty sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí.

2. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, kde X představuje fluor a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1.
3. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinové deriváty obecného vzorce I podle nároků 1 nebo 2, kde  $R^1$  představuje vodík a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 nebo 2.
4. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinové deriváty obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde  $R^2$  představuje methylskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nárocích 1 až 3.
5. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinové deriváty obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde  $R^3$  představuje vodík a ostatní symboly mají význam uvedený v nárocích 1 až 4.
6. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinové deriváty obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, kde  $R^4$  představuje vodík a ostatní symboly mají význam uvedený v nárocích 1 až 5.
7. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinové deriváty obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, kde skupina  $R^5R^6N$  představuje skupinu vzorce



a ostatní symboly mají význam uvedený v nárocích 1 až 6.

8. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinové deriváty obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, kde skupina  $R^5R^6N-$  představuje skupinu vzorce



a ostatní symboly mají význam uvedený v nárocích 1 až 6.

9. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
10. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-(1-piperazinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
11. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-10-(3-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
12. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-(3-fenyl-1-piperazinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.



13. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-10-morfolino-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
14. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-10-[3-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
15. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[3-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
16. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
17. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-10-[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
18. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[3-(ethylamino)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
19. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(3,4-dimethyl-1-piperazinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
20. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-10-(3-methoxy-1-pyrrolidinyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.

21. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-[4-(3-oxo-n-butyl)-1-piperazinyl]-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
22. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je dvojsodná sůl 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-[4-(sulfonatomethyl)-1-piperazinyl]-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové kyseliny.
23. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperazinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
24. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
25. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-10-(1-imidazolyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
26. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(4-ethyl-1-piperazinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
27. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-10-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
28. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-imidazolyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.

29. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-10-(3-methyl-4-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
30. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[3-(aminomethyl)-4-methyl-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
31. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(3-[(ethylamino)methyl]-4-methyl-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
32. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[3-(aminomethyl)-4-chlor-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
33. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[3-(aminomethyl)-4-fluor-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
34. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[3-chlor-4-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
35. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-10-(3-fluor-4-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
36. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(3-chlor-4-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.

37. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(3-[(ethylamino)methyl]-4-fluor-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
38. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(3-amino-4-methoxy-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
39. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-10-[3-methoxy-4-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
40. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[3-(ethylamino)-4-methoxy-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
41. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-10-(3-hydroxy-4-methoxy-1-pyrrolidinyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
42. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(3-amino-4-chlor-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
43. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(3-amino-4-fluor-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
44. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[3-chlor-4-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.

45. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-10-[3-fluor-4-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
46. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[4-(aminomethyl)-1-piperidyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
47. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-10-(4-hydroxy-1-piperidyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
48. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-[4-(1-pyrrolyl)-1-piperidyl]-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
49. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-10-(1-homopiperazinyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
50. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-10-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
51. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-(4-n-propyl-1-piperazinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
52. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-10-[4-(2-fluorethyl)-1-piperazinyl]-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.

53. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[4-(karboxymethyl)-1-piperazinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
54. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(4-allyl-1-piperazinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
55. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(1,1-dioxid-4-thiomorfolinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
56. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-10-(1-oxid-4-thiomorfolinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
57. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-[4-(2-oxo-n-propyl)-1-piperazinyl]-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
58. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(3-chlor-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
59. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-(2-fluorethyl)-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
60. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(4-amino-1-piperidyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.

61. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-10-[4-(methylamino)-1-piperidyl]-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
62. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[4-(ethylamino)-1-piperidyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
63. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[3-[(ethylmethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
64. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(3-amino-4-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
65. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-10-[3-hydroxy-4-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
66. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-(4-thiomorfolinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
67. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(2,6-dimethyl-4-morfolinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
68. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[3-(acetylaminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.

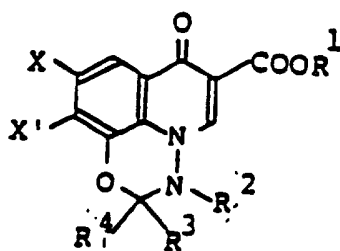
69. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-([2-dimethylamino)ethylmethylamino]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
70. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-(3-oxo-1-piperazinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
71. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-2-(hydroxymethyl)-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
72. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 2-[(dimethylamino)methyl]-9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
73. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
74. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-7-oxo-10-(4-fenacyl-1-piperazinyl)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
75. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-10-[4-(4-nitrobenzyl)-1-piperazinyl]-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
76. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[4-(3-karboxypropionyl)-1-piperazinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.



77. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(4-acetyl-1-piperaziny)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
78. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-10-(4-methoxy-1-piperidyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
79. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-2,3-dimethyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
80. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-2,3-dimethyl-7-oxo-10-(1-piperaziny)-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina
81. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je ethyl-10-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidiny]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylát.
82. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je ethyl-10-(3-amino-1-pyrrolidiny)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylát.
83. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je benzyl-9-fluor-10-(3-hydroxy-1-pyrrolidiny)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylát.
84. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je benzyl-10-(3-chlor-1-pyrrolidiny)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylát.

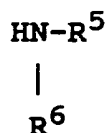
85. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je pivaloyloxymethyl-10-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylát.
86. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je pivaloyloxymethyl-10-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylát.
87. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-[3-[(4-aminobenzyl)amino]-1-pyrrolidinyl]-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
88. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-10-(3-(((dimethylamino)methylen)amino)-1-pyrrolidinyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
89. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-10-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-pyrrolidinyl]-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
90. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(3-amino-3-methyl-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
91. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(trans-3-amino-4-methyl-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
92. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(trans-3-amino-4-fenyl-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.

93. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-10-(3-methyl-3-[(methylamino)-methyl-1-pyrrolidinyl]-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
94. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 9-fluor-3-methyl-10-(trans-3-[(methylamino)-methyl]-4-fenyl-1-pyrrolidinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
95. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(trans-3-amino-4-methoxy-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
96. Pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinový derivát podle nároku 1, kterým je 10-(trans-3-amino-4-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylová kyselina.
97. Způsob výroby pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzooxadiazinových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky vhodných solí a hydrátů nebo solvátů sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce III



(III)

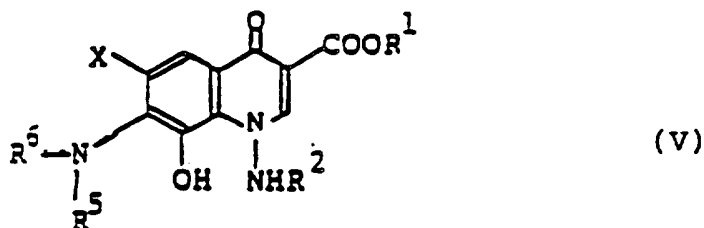
kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a X mají význam uvedený v nároku 1 a  $X'$  představuje atom halogenu, přičemž přítomné aminoskupiny, hydroxyskupiny a/nebo karboxyskupiny jsou popřípadě chráněny, nechá reagovat s aminem obecného vzorce IV.



(IV)

kde  $R^5$  a  $R^6$  mají význam uvedený v nároku 1, potom se popřípadě odštěpí chránicí skupiny a popřípadě se produkt izoluje ve formě soli, hydrátu nebo solvátu nebo hydrátu nebo solvátu této soli.

98. Způsob výroby pyrido[3,2,1-ij]-1',3,4-benzooxadiazinových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky vhodných solí a hydrátů nebo solvátů sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce V



(V)

kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $X$  mají význam uvedený v nároku 1, přičemž přítomné aminoskupiny, hydroxyskupiny a/nebo karboxyskupiny jsou popřípadě chráněny, nechá reagovat v rozpouštědle při teplotě 20 až 150 °C s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce VI

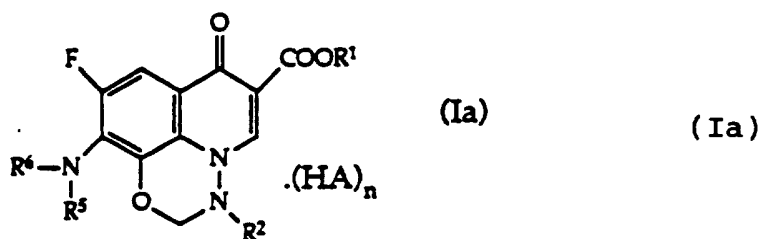


(VI)

kde  $R^3$  a  $R^4$  mají význam uvedený v nároku 1, nebo jejím polymerem, jako je paraformaldehyd, nebo trioxan; acetalem, jako je dimethoxymethan, 1,1-dimethoxyethan, 1,3-dioxolan, dimethylacetal glykolaldehydu nebo dimethylacetal dimethylaminoacetaldehydu; ketalem, jako je 2,2-dimethoxypropan; nebo enol-etherem, jako je 2-methoxypropen nebo 2-trimethylsilyloxy-

propen; potom se popřípadě odštěpí chránicí skupiny a popřípadě se produkt izoluje ve formě soli, hydrátu nebo solvátu nebo hydrátu nebo solvátu této soli.

99. Způsob výroby solí pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1, kde soli mají strukturu odpovídající obecnému vzorci Ia



kde

A představuje anion farmaceuticky vhodné kyseliny zvolené ze souboru zahrnujícího halogenovodíkové kyseliny, kyselinu methansulfonovou a kyselinu p-toluensulfonovou,

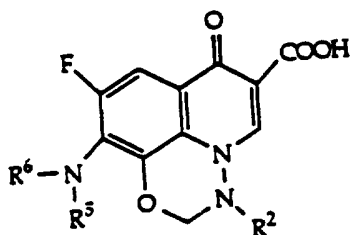
R<sup>1</sup> představuje atom vodíku nebo kation alkalického kovu,

n představuje číslo 1, pokud R<sup>1</sup> znamená vodík a číslo 0, pokud R<sup>1</sup> znamená kation alkalického kovu,

R<sup>2</sup> představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a

R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> dohromady, spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, vytvářejí pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, který je na atomu uhlíku popřípadě substituován aminoskupinou, přičemž tento kruh popřípadě dále obsahuje skupinu -O- nebo -NR<sup>7</sup>-, kde R<sup>7</sup> představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována sulfoskupinou,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se kyselina obecného vzorce II



(II)

kde  $R^2$ ,  $R^5$  a  $R^6$  mají význam uvedený v nároku 1, nechá reagovat s alespoň ekvivalentním množstvím farmaceuticky vhodné kyseliny odpovídající aniontu A nebo bázi odvozenou od alkalického kovu a výsledná sůl se popřípadě izoluje ve formě svého hydrátu nebo solvátu.

100. Sůl pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinového derivátu podle nároku 1, kterou je hydrochlorid 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové kyseliny.

101. Sůl pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinového derivátu podle nároku 1, kterou je sodná sůl 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazin-6-karboxylové kyseliny.

102. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že kromě obvyklých přísad jako účinnou složku obsahuje pyrido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinový derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl nebo hydrát nebo solvát tohoto derivátu nebo soli podle nároku 1.

---

Konec dokumentu

---