ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

FEDERÁLNÍ ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

264 936

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.[4]
C 07 D 498/06

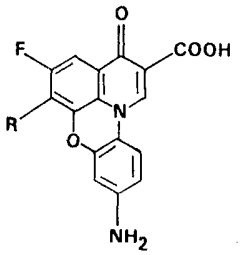
(21) PV 1615-88.G
(22) Přihlášeno 11 03 88

(40) Zveřejněno 15 12 88
(45) Vydáno 13 06 90

(75)
Autor vynálezu RÁDL STANISLAV ing. CSc., HOLÁ VLADISLAVA MUDr. CSc., PRAHA

(54) **9-amino-5-fluor-3-oxo-3H-pyrido[3,2,1-kl]-fenoxazin-2-karboxylové kyseliny**

(57) Řešení se týká 9-amino-5-fluor-3-oxo-3H-pyrido[3,2,1-kl]fenoxazin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I

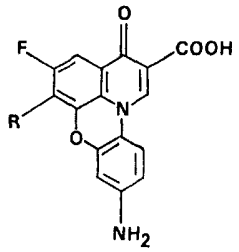


(I),

kde R je atom fluoru, piperazinový, nebo 4-methylpiperazinový zbytek. Tyto dosud nepopsané látky vykazují antibakteriální aktivitu.

CS 264 936 B1

Vynález se týká 9-amino-5-fluor-3-oxo-3H-pyrido[3,2,1-kl]fenoxazin-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I



(I),

kde R je atom fluoru, piperazinový, nebo 4-methylpiperazinový zbytek.

Tyto nové, dosud nepopsané látky vykazují použitelnou antibakteriální aktivitu in vitro.

Sloučeniny obecného vzorce I lze připravit redukcí odpovídajících o sobě známých 9--nitroderivátů čs. AO č. 261 338 síranem železnatým v alkalickém prostředí, výhodně v prostředí vodného amoniaku, hydroxidu sodného, nebo hydroxidu draselného. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R je piperazinový nebo 4-methylpiperazinový zbytek, lze podle vynálezu připravit také reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde R je atom fluoru, s přebytkem piperazinu nebo 4-methylpiperazinu, a to buď bez použití rozpouštědla, nebo s výhodou v pyridinovém roztoku.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R je atom fluoru (Ia), piperazinový zbytek (Ib), nebo 4-methylpiperazinový zbytek (Ic), byly testovány in vitro na antibakteriální aktivitu. Účinnost látek byla následující (udáno v mg/l):

	Ia	Ib	Ic
Streptococcus pyogenes	32	16	1
Streptococcus faecalis	32	16	8
Staphylococcus aureus	16	16	16
Pseudomonas aeruginosa	128	32	64
Escherichia coli	32	16	16
Proteus vulgaris	16	32	16

Způsob přípravy látek podle vynálezu je jednoduchý a poskytuje žádané produkty v uspokojivých výtěžcích. Bližší podrobnosti vyplývají z následujících příkladů provedení. Uvedené příklady vynález pouze ilustrují, nikoliv omezují.

Příklad 1

9-amino-5,6-difluor-3-oxo-3H-pyrido[3,2,1-kl]fenoxazin-2-karboxylová kyselina (Ia)

Suspenze 1,1 g 9-nitro-5,6-difluor-3-oxo-3H-pyrido[3,2,1-kl]fenoxazin-2-karboxylové kyseliny (3 mmol) v roztoku 4 g hydroxidu sodného ve 150 ml vody byla vařena pod zpětným chladičem 0,5 hodiny. Poté byl přilit roztok 10 g síranu železnatého heptahydrátu v 50 ml vody a směs byla vařena pod zpětným chladičem další 0,5 hodiny. Horká reakční směs byla za horka zfiltrována, pevný podíl byl 2krát povařen s 200 ml vody. Spojené vodné podíly byly okyseleny kyselinou octovou a ochlazeny, nerozpustný podíl byl odsát a překrystalován z pyridinu. Bylo získáno 0,35 g látky (36 %) netající do 340 °C. Pro $C_{16}H_8F_2N_2O_4$ (330,3) vypočteno: 58,19 % C, 2,44 % H, 11,51 % F, 8,48 % N; nalezeno: 57,56 % C, 2,84 % H, 11,33 % F, 8,00 % N. IČ spektrum (KBr): 1 720 cm^{-1} (COOH), 1 710 cm^{-1} (CO), 1 255 cm^{-1} (-O-), 3 260, 3 350 cm^{-1} (NH_2).

P ř í k l a d 2

9-amino-5-fluor-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-oxo-3H-pyrido[3,2,1-kl]fenoxazin-2-karboxylová kyselina (Ic)

Způsobem popsaným u příkladu 1 byla redukcí 5-fluor-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-nitro-3-oxo-3H-pyrido[3,2,1-kl]fenoxazin-2-karboxylové kyseliny síranem železnatým v prostředí 5% vodného amoniaku získána v 40 % výtěžku požadovaná látka s teplotou tání 300 až 307 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: m/z = 410 (M^+).

P ř í k l a d 3

9-amino-5-fluor-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-oxo-3H-pyrido[3,2,1-kl]fenoxazin-2-karboxylová kyselina (Ic)

Směs 0,33 g 9-amino-5,6-difluor-3-oxo-3H-pyrido[3,2,1-kl]fenoxazin-2-karboxylové kyseliny Ia (1 mmol), N-methylpiperazinu (0,5 g) a 20 ml pyridinu byla míchána 20 hodin při teplotě 100 °C v atmosféře argonu. Poté byla směs odpařena k suchu, odparek byl povařen s 10 ml ethanolu, ochlazen, nerozpustný podíl byl odsát, promyt vodou a krystalován z pyridinu. Bylo získáno 0,25 g (61 %) látky o teplotě tání 299 až 307 °C (rozklad). Pro $C_{21}H_{19}FN_4O_4$ (410,4) vypočteno: 61,46 % C, 4,67 % H, 4,63 % F, 13,65 % N; nalezeno: 61,34 % C, 4,68 % H, 4,69 % F, 13,89 % N.

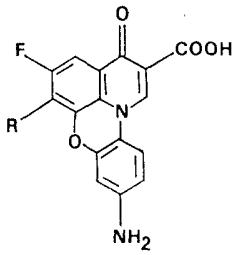
P ř í k l a d 4

9-amino-5-fluor-6-(1-piperazinyl)-3-oxo-3H-pyrido[3,2,1-kl]fenoxazin-2-karboxylová kyselina (Ib)

Způsobem popsaným v příkladu 3 za použití bezvodého piperazinu byla získána požadovaná látka ve 45 % výtěžku, sloučenina netála do teploty 340 °C. Pro $C_{20}H_{17}FN_4O_4$ (396,38) vypočteno: 60,60 % C, 4,32 % H, 4,79 % F, 14,13 % N; nalezeno: 60,93 % C, 4,44 % H, 4,87 % F, 14,33 % N. Hmotnostní spektrum m/Z = 396 (M^+).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. 9-amino-5-fluor-3-oxo-3H-pyrido[3,2,1-kl]fenoxazin-2-karboxylové kyseliny obecného vzorce I



(I),

kde R je atom fluoru, piperazinový nebo 4-methylpiperazinový zbytek.

2. Způsob přípravy sloučenin podle bodu 1 obecného vzorce I, kde R má výše uvedený význam vyznačující se tím, že se odpovídající 9-nitroderiváty redukují síranem železnatým v alkalickém prostředí, výhodně v prostředí vodného amoniaku, hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného.

3. Způsob přípravy sloučenin podle bodu 1 obecného vzorce I, kde R značí piperazinový nebo 4-methylpiperazinový zbytek, vyznačující se tím, že reagují sloučeniny obecného vzorce I, kde R je atom fluoru, s piperazinem nebo 4-methylpiperazinem.