(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 973217 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 973217

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **29.01.1996**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.08.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.08.1997**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **29.01.1996 PCT/US1996/000718**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

03.02.1995 US 384278

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Hutchinson, Douglas K., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Heteroaromaattisella renkaalla substituoituja antimikrobiaalisia fenyy lioksatsolidinoniyhdisteitä

Antimikrobiella fenyloxazolidinonföreningar substituerade med heteroar omatisk ring

Heteroaromaattisella renkaalla substituoituja antimikrobiaalisia fenyylioksatsolidinoniyhdisteitä - Antimikrobiella fenyloxazolidinonföreningar substituerade med heteroaromatisk ring

Keksinnön tausta

Käsillä oleva keksintö kuvaa uusia ja käyttökelpoisia fenyylioksatsolidinoniyhdisteitä, jotka on substituoitu typpeä sisältävällä heteroaromaattisella renkaalla, jonka typpiatomeista yksi toimii yhdistävänä atomina. Tarkemmin sanottuna 5-jäseninen typpeä sisältävä aromaattinen rengas sisältää 1 - 4 typpiatomia, joista yksi sitoutuu fenyylioksatsolidinoniin. Yhdisteet ovat käyttökelpoisia antimikrobiaalisia aineita, jotka ovat tehokkaita useita ihmisten patogeenejä ja eläinlääketieteellisiä patogeenejä vastaan, mukaan lukien grampositiiviset aerobiset bakteerit, kuten moninkertaisesti resistentit stafylokokit, streptokokit ja enterokokit, sekä anaerobiset organismit, kuten Bacteroides spp. ja Clostridium spp., ja haponkestävästi värjäytyvät organismit, kuten Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium ja Mycobacterium spp.

Tietojen kuvaus

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet liittyvät fenyylioksatsolidinonirengasrakenteensa puolesta alla olevissa julkaisuissa kuvattuihin yhdisteisiin lukuun ottamatta sitä, että käsillä olevat yhdisteet sisältävät substituenttina typpeä sisältävän heteroaromaattisen renkaan, joka liittyy fenyylioksatsolidinoniin yhden typpiatomeihinsa kuuluvan typpiatomin välityksellä. Tämän kiinnittymiskohdan käytöllä on edistävä vaikutus synteesiin, joka poikkeaa vastaavasta kahden hiilen väliseen sidokseen perustuvan rakenteen synteesistä mutta on tätä helpompaa, mistä siten saadaan etua näihin verrattuna. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat ainutlaatuisia ja niillä esiintyy käyttökelpoista antibakteriaalista aktiivisuutta.

Patenttihakemusjulkaisu PCT/US93/03 570 kuvaa substituoidun diatsiiniryhmän sisältäviä oksatsolidinoneja ja niiden käyttömuotoja antimikrobiaalisina aineina.

Patenttihakemusjulkaisu PCT/US92/08 267 kuvaa antibakteriaalisina aineina käyttökelpoisia substituoituja aryyli- ja heteroaryylifenyylioksatsolidinoneja. Se kuvaa yhdessä kohteessa 5-jäsenisiä typpeä sisältäviä heteroaromaattisia renkaita, jotka ovat liittyneet fenyylioksatsolidinoniin, vaikkakaan julkaisussa ei ole kuvattu synteesiä, jolla olisi mahdollista saada kiinnittyminen aikaan typpiatomin välityksellä [ks. kaavio C (v, w, ee ja ff)].

Patenttihakemusjulkaisu PCT/US89/03 548 kuvaa antibakteriaalisina aineina käyttökelpoisia 5'-indolinyyli-5β-amidometyylioksatsolidinoneja, 3-(fuusioituneella renkaalla substituoitu)fenyyli-5β-amidometyylioksatsolidinoneja ja 3-(typellä substituoitu)fenyyli-5β-amidometyylioksatsolidinoneja.

Muita kirjallisuusviitteitä, joissa kuvataan useita erilaisia oksatsolidinoneja, ovat US-patenttijulkaisut 4 801 600 ja 4 921 869 ja julkaisut Gregory, W.A., et al., J. Med. Chem. 32 (1989) 1673 - 81; Gregory, W.A., et al., J. Med. Chem. 33 (1990) 2569 - 78; Wang, C., et al., Tetrahedron 45 (1989) 1323 - 26; ja Brittelli, et al., J. Med. Chem. 35 (1992) 1156.

Euroopalainen patenttijulkaisu 352 781 kuvaa fenyylillä ja pyridyylillä substituoituja fenyylioksatsolidinoneja.

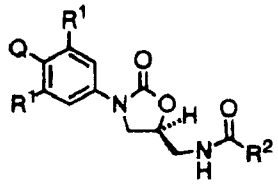
Euroopalainen patenttijulkaisu 316 594 kuvaa 3-asemasta substituoituja styryylioksatsolidinoneja.

Euroopalainen patenttijulkaisu 312 000 kuvaa fenyylimetyylillä ja pyridinyylimetyylillä substituoituja fenyylioksatsolidinoneja.

Julkaisu US 5 254 577 kuvaa typpeä sisältäviä heteroaromaattisia renkaita, jotka on kiinnitetty fenyylioksatsolidinoniin mutta ei heteroaromaattisen typen välityksellä (ks. sarakkeet 19 ja 43).

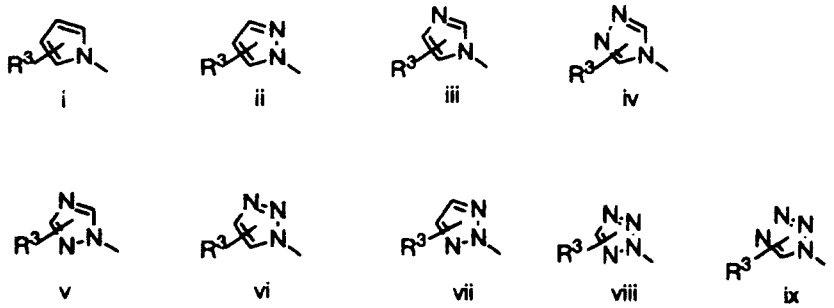
Keksinnön yhteenveto

Käsillä oleva keksintö on yhdessä kohteessa yhdiste, jolla on rakennekaava I:

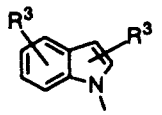


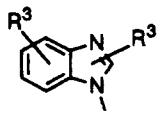
tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa:

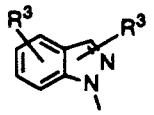
Q on heteroaromaattinen 5-jäseninen rengas, joka on liittynyt I:n aromaattiseen renkaaseen sellaisen typen välityksellä, joka kuuluu rakenteisiin i, ii, iii, iv, v, vi, vii, viii tai ix:

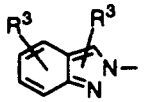


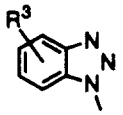
tai vaihtoehtoisesti Q voi olla bentseenirenkaaseen liittyvä heteroaromaattinen 5-jäseninen rengas, joka on sitoutunut I:n aromaattiseen renkaaseen sellaisen typen kohdalta, joka kuuluu rakenteisiin x, xi, xii, xiii, xiv, xv, xvi tai xviii:

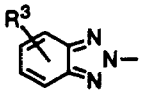

x

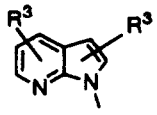

xi

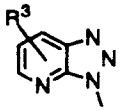

xii

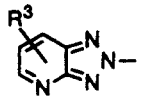

xiii


xiv


xv


xvi


xvii


xviii

R^1 on muista riippumatta H, OCH_3, F tai Cl;

R^2 on (a) vety,

(b) C_1-C_8-alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä F, Cl, hydroksi, C_1-C_8-alkoksi, C_1-C_8-asyylioksi;

(c) C_3-C_6-sykloalkyyli;

(d) amino;

(e) C_1-C_8-alkyyliamino;

(f) C_1-C_8-dialkyyliamino;

(g) C_1-C_8-alkoksi;

kukin ryhmistä R^3 on toisistaan riippumatta

(a) H,

(b) F, Cl, Br,

(c) OR^4,

(d) SR^4,

(e) $S(O)_nR^4$ (n on 1 tai 2),

(f) CN,

(g) O_2CR^4,

(h) $NHCOR^4$,

(i) $NHCO_2R^4$,

(j) $NHSO_2R^4$,

(k) CO_2R^4,

(l) $CON(R^4)_2$,

(m) COR^4,

(n) suora- tai haaraketjuinen C_1-C_8-alkyyli tai C_3-C_8-sykloalkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä (a) - (m), tai

(o) fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla edellä olevissa kohdissa (a) - (n) luetelluista ryhmistä; ja

R^4 on

(a) H,

(b) suora- tai haaraketjuinen C_1-C_6-alkyyli tai C_3-C_8-sykloalkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat fluori, kloori, hydroksi, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_4-asyyli, C_1-C_4-asyylioksi tai $O_2CCH_2N(CH_3)_2$, tai

(c) fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat fluori, kloori, suora- tai haaraketjuinen C_1-C_4-alkyyli, hydroksi, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_4-asyyli, C_1-C_4-asyylioksi tai $O_2CCH_2N(CH_3)_2$.

Keksinnön yksityiskohtainen selitys

Keksintö kuvaa edellä olevan rakennekaavan I mukaisia uusia substituoituja 5-jäsenisiä typpiheterosyklisiä fenyylioksatsolidinoneja.

"Alkyyli" tarkoittaa mainitun määrän hiiliatomeja sisältäviä hiiliatomiketjuja, jotka voivat olla joko suoraketjuisia tai haaroittuneita.

"Alkoksi" tarkoittaa sitä, että mainittu määrä hiiliatomeja on liittynyt happeen ja muodostaa ryhmiä, kuten metoksi (-OCH_3), etyylioksi, butyylioksi ja muita näitä vastaavia ryhmiä, sekä näiden isomeerisia muotoja.

"Asyylioksi" tarkoittaa sitä, että mainittu määrä hiiliatomeja muodostaa orgaanisen hapon, josta OH-ryhmä on poistettu ja joita ovat asetyyli, CH_3CO-; bentsoyyli, C_6H_5CO-.

"Sykloalkyyli" tarkoittaa sitä, että mainittu määrä hiiliatomeja muodostaa syklopropyylin, syklobutyylin, syklopentyylin, sykloheksyylin ja jonkin muun näitä vastaavan yhdisteen, sekä näiden isomeerisiä muotoja.

"Amino" tarkoittaa NH_2:ta, "alkyyliamino" on ryhmä, jossa yhden vedyn paikalla on alkyyli ja "dialkyyliamino" on ryhmä, jossa kummankin vedyn paikalla on alkyyliryhmä.

"Farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat" ovat happoadditiosuoloja, joita voidaan valmistaa millä tahansa tällä alalla hyväksytyllä keinolla. Happoadditiosuoloja ovat tyypillisesti hydrokloridi, hydrobromidi, hydrojodidi, sulfaatti, fosfaatti,

asetaatti, propionaatti, laktaatti, malaatti, sukkinaatti, tartraatti, sykloheksaanisulfamaatit, metaanisulfonaatit, etaanisulfonaatit, bentseenisulfonaatit, tolueenisulfonaatit, fumaraatit ja muut farmaseuttisesti hyväksyttävät amiinien vastaionit.

Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia antimikrobiaalisina aineina ja ne vaikuttavat tehokkaasti useisiin ihmisten patogeeneihin ja eläinlääketieteellisiin patogeeneihin, varsinkin aerobisiin grampositiivisiin bakteereihin, moninkertaisesti antibiooteille resistentit stafylokokit ja streptokokit mukaan luettuna, sekä anaerobisiin organismeihin, kuten Bacteroides- ja Clostridium-lajeihin, ja haponkestävästi värjäytyviin organismeihin, kuten Mycobacterium tuberculosikseen ja muihin mykobakteerilajeihin.

Tämän keksinnön mukaisia farmaseuttisia koostumuksia voidaan valmistaa yhdistämällä tämän keksinnön mukaisen kaavan I mukaisia yhdisteitä kiinteään tai nestemäiseen farmaseuttisesti hyväksyttävään kantaja-aineeseen ja mahdollisesti farmaseuttisesti hyväksyttäviin lisäaineisiin ja apuaineisiin käyttäen tavallisia ja tavanomaisia menetelmiä. Kiinteässä muodossa olevia koostumuksia ovat jauheet, tabletit, dispergoitavissa olevat rakeet, kapselit, annospussit ja peräpuikot. Kiinteä kantaja-aine voi olla vähintään yksi sellainen aine, joka voi myös toimia laimentimena, aromiaineena, solubilisointiaineena, voiteluaineena, suspendointiaineena, sideaineena, tablettien hajoamista edistävänä aineena ja kapselointiaineena. Reagoimattomia kiinteitä kantaja-aineita ovat magnesiumkarbonaatti, magnesiumstearaatti, talkki, sokeri, laktoosi, pektiini, dekstriini, tärkkelys, gelatiini, selluloosapitoiset materiaalit, matalassa lämpötilassa sulava vaha, kaakaovoi tai jokin muu näitä vastaava aine. Nestemäisessä muodosa olevia koostumuksia ovat liuokset, suspensiot ja emulsiot. Voidaan esimerkiksi käyttää tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden liuoksia, joissa tämä on liuotettuna veteen ja veden ja propyleeniglykolin seokseen ja vesi-polyetyleeniglykolijärjes-

telmiin, ja jotka mahdollisesti sisältävät sopivia tavanomaisia väriaineita, aromiaineita, stabilointiaineita ja sakeutteita.

Farmaseuttinen koostumus tehdään edullisesti tavanomaisia menetelmiä käyttäen kerta-annosmuotoon, joka sisältää tehokkaita tai sopivia määriä aktiivista komponenttia, toisin sanoen tämän keksinnön mukaisen kaavan I mukaista yhdistettä.

Aktiivisen komponentin, toisin sanoen tämän keksinnön mukaisen kaavan I mukaisen yhdisteen, määrää farmaseuttisessa koostumuksessa ja tämän kerta-annoslääkemuodossa voidaan muuttaa tai säätää laajoissa rajoissa tietyn nimenomaisen sovellutuksen, tietyn nimenomaisen yhdisteen tehokkuuden ja halutun konsentraation mukaan. Aktiivisen komponentin määrä on tavallisesti 0,5 - 90 paino-% koostumuksesta.

Näitä yhdisteitä tai niiden farmaseuttisia koostumuksia annetaan terapeuttisessa käytössä tasalämpöisillä eläimillä esiintyvien bakteeri-infektioiden hoitamiseksi tai vastustamiseksi potilaille, jotka ovat saaneet antimikrobiaalisilla aineilla hoidettavissa olevan infektion, oraalisesti ja/tai parenteraalisesti käyttäen annostusta, jolla aikaansaatu ja jonka ylläpitämä konsentraatio, toisin sanoen aktiivisen komponentin määrä tai sen pitoisuus veressä eläimessä, jota ollaan parhaillaan hoitamassa, on antibakteriaalisesti tehokas. Tavallisesti tämä aktiivisen komponentin annoksen antibakteriaalisesti tehokas määrä on noin 0,1 - noin 100, edullisemmin noin 3,0 - noin 50 mg ruumiinpainokiloa kohti päivässä. On selvää, että annokset voivat olla eri suuruisia potilaasta johtuvien vaatimusten, hoidettavana olevan bakteeri-infektion vakavuuden ja tietyn nimenomaisen käytettävänä olevan yhdisteen mukaan. On myös selvää, että annettavaa annosta voidaan hoidon alussa suurentaa ylintä pitoisuutta suuremmaksi, jotta haluttu pitoisuus veressä saavutettaisiin nopeasti, tai annos voi olla alussa optimiannosta pienempi ja päivittäisannosta voidaan suurentaa progressiivisesti hoidon kuluessa tietyn

nimenomaisen tilanteen mukaan. Haluttaessa voidaan päivittäinen annos myös jakaa useisiin annoksiin annettavaksi esimerkiksi kahdesta neljään kertaa päivässä.

Tämän keksinnön mukaisen kaavan I mukaisia yhdisteitä annetaan parenteraalisesti, toisin sanoen injektoimalla käyttämällä esimerkiksi suonensisäistä injektiota tai jotakin muuta parenteraalista annostelutietä. Parenteraalisesti annettavaksi tarkoitetut farmaseuttiset koostumukset sisältävät tavallisesti farmaseuttisesti hyväksyttävän määrän kaavan I mukaista yhdistettä liukoisena suolana (happoadditiosuolana tai emässuolana) liuotettuna farmaseuttisesti hyväksyttävään nestemäiseen kantaja-aineeseen, kuten esimerkiksi injektioveteen ja puskuriin, mistä saadaan sopivalla tavalla puskuroitu isotoninen liuos, esimerkiksi liuos, jonka pH on noin 3,5 - 6. Sopivia puskurointiaineita ovat joidenkin edustavien puskurointiaineiden nimeämiseksi esimerkiksi trinatriumortofosfaatti, natriumvetykarbonaatti, natriumsitraatti, N-metyyliglukamiini, L(+)-lysiini ja L(+)-argiiniini. Kaavan I mukaista yhdistettä liuotetaan tavallisesti kantaja-aineeseen sellainen määrä, että tämä on riittävää tuottamaan farmaseuttisesti hyväksyttävän injektiokonsentraation, joka on noin 1 mg/ml - noin 400 mg/ml liuosta. Tulokseksi saatua nestemäistä farmaseuttista koostumusta annetaan edellä mainitun antibakteriaalisesti tehokkaan annoksen määrän aikaansaamiseksi. Tämän keksinnön mukaisen kaavan I mukaisia yhdisteitä annetaan oraalisesti edullisesti kiinteissä ja nestemäisissä lääkemuodoissa.

Edullisimmat yhdisteet tässä yhdisteryhmässä valmistettaisiin optisesti puhtaina enantiomeereinä, joiden konfiguraatio Cahn-Ingold-Prelog-nimeämistavan mukaan oksatsolidinonirenkaan C5:ssä on (S). Optisesti puhdasta materiaalia voidaan valmistaa jollakin monista epäsymmetrisistä synteeseistä tai erottamalla komponenteikseen raseemisen modifioinnin avulla käyttäen suolan valikoivaa kiteytystä esimerkiksi, modifioimalla raseemisesti välituotteena olevaa amiinia 10 (kaaviossa II kuvatulla tavalla) asianmukaisella optisesti aktiivisella hapolla,

kuten dibentsoyylitartraatilla tai 10-kamferisulfonihapolla, ja suorittamalla sitten emäskäsittely optisesti aktiivisen amiinin aikaansaamiseksi. Vaikkakin tämän yhdisteryhmän (S)-enantiomeeri on edullinen, koska se on farmakologisesti aktiivinen antibakteriaalisena aineena, on myös raseeminen modifiointi käyttökelpoista samalla tavoin kuin puhdas (S)-enantiomeeri: ero on vain siinä, että saman antibakteriaalisen vaikutuksen aikaansaamiseksi tarvitaan kaksi kertaa niin suuri määrä raseemista materiaalia. Lisäksi alan ammattikokemuksen perusteella on selvää, että kun kiraalinen keskus esiintyy missä tahansa Q:hun liittyneissä substituenteissa, niin diastereomeerit ovat mahdollisia. Nämä diastereomeerit, joko raseemisissa tai runsaasti tiettyä konfiguraatiota sisältävissä muodoissa, kuuluvat tämän keksinnön mukaisen rakennekaavan I mukaisten yhdisteiden suojapiiriin.

Edullinen menetelmä rakennekaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi erittäin runsaasti tiettyä enantiomeeriä sisältävässä muodossa on kuvattu kaavioissa I - VIII.

Kuten kaaviossa I on esitetty, käsitellään yleisen rakenteen I mukaisia rengasmaisia 5-jäsenisiä heterosyklisiä yhdisteitä (jossa n = renkaan sisältämien typpiatomien lukumäärä), joita on saatavilla joko kaupallisesti tai ammattikirjallisuudessa kuvattujen synteesien avulla (näitä on käsitelty esimerkiksi julkaisussa Katritzky, et al., teoksessa "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"), substituoidulla nitrobentseenijohdannaisella 2 (Y on halogeeni tai trifluorimetaanisulfonyylioksi) sopivassa emäksen ja liuottimen yhdistelmässä, esimerkiksi DMSO:hon valmistetussa kaliumkarbonaatissa, sopivassa lämpötilassa, tyypillisesti ympäristön lämpötilasta 90 °C:een, mistä saadaan adduktia 3. Tämä menetelmä toimii hyvin 5-jäsenisten heterosyklisten rengasyhdisteiden, kuten imidatsolin, pyratsolin ja muiden näitä vastaavien yhdisteiden kyseessä ollessa. 5-jäsenisten heterosyklisten rengasyhdisteiden 1, kuten pyrrolin tai indolin ja muiden näitä

vastaavien yhdisteiden kyseessä ollessa, lisätään heterosyklistä yhdistettä suspensioon, joka sisältää vahvaa emästä, kuten natriumhydridiä, kalium-tert-butoksidia tai jotakin muuta näitä vastaavaa emästä, THF:ssä tai DMF:ssä tai jossakin muussa samanlaisessa liuottimessa, sellaisen alkalimetallisuolan 4 muodostamiseksi, jota käsitellään tämän jälkeen aromaattisella nitroyhdisteellä 2 lämpötiloissa, jotka ovat 0 °:sta liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaan, mistä saadaan adduktia 3. Tämän jälkeen nitrojohdannainen 3 pelkistetään vedyttämällä katalyyttisesti sopivan katalyytin, kuten palladioidun hiilen, W-2-raneynikkelin tai sulfidihiilen (sulfide carbon) pinnalle valmistetun platinan, läsnäollessa sopivassa liuotimessa, kuten etyyliasetaatissa, THF:ssä, metanolissa tai näiden yhdistelmissä, mistä saadaan aniliinijohdannaista 5. Kun tähän pelkistämiseen käytetään liuottimena THF:ää, ei katalyyttiä tarvitse poistaa suodattamalla eikä aniliinijohdannaista 5 eristää, vaan reaktioastian läpi on pelkästään johdettava reagoimatonta kaasua, kuten typpeä, ja seokseen lisättävä kylläistä natriumvetykarbonaattiliuosta, ja tulokseksi saatua jäähdytettyä reaktioseosta käsiteltävä joko bentsyyli- tai metyylikloroformaatilla, mistä saadaan vastaavia bentsyylijohdannaisia (R on CH_2Ph) tai metyylikarbamaattijohdannaisia (R on CH_3) 6.

Kumpikin karbamaattijohdannaisista 6 voidaan deprotonoida litiumemäksellä, kuten n-butyylilitiumilla, litiumdi-isopropyyliamidilla (LDA) tai litiumbis(trimetyylisilyyli)amidilla (LHMDS), sopivassa liuottimessa, kuten THF:ssä, N,N-dimetyyliformamidissa (DMF) tai näiden seoksissa, sopivassa lämpötilassa, tyypillisesti -78 - -40 °C:ssa, mistä saadaan litioitua välituotetta, jota käsitellään suoraan (R)-(-)-glysidyylibutyraatilla. Kun tämä reaktioseos lämmitetään ympäristön lämpötilaan tai tätä korkeampiin lämpötiloihin, saadaan sitten (hydroksimetyyli)oksatsolidinonia 7 erittäin runsaasti toista enantiomeeriä sisältävässä muodossa.

Kaaviossa II kuvataan (hydroksimetyyli)oksatsolidinonin 7 muuntamista rakennekaavan I mukaisiksi antibakteriaalisiksi oksatsolidinoniyhdisteiksi. Yhdiste 7 voidaan muuntaa esitetyllä tavalla vastaavaksi mesylaatiksi (R = CH_3) tai tosylaatiksi (R = p-$CH_3C_6H_4$) käsittelemällä metaanisulfonyylikloridilla trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa, tai p-tolueenisulfonyylikloridilla pyridiinin läsnäollessa, mainitussa järjestyksessä ilmoitettuna. Tulokseksi saatua sulfonaattia 8 voidaan käsitellä alkalimetalliatsidilla, kuten natrium- tai kaliumatsidilla, aproottisessa dipolaarisessa liuottimessa, kuten DMF:ssä tai N-metyylipyrrolidinonissa (NMP), käyttämällä mahdollisesti katalyyttiä, kuten 18-crown-6:tta, lämpötila-alueella 50 - 90 °C, mistä saadaan atsidia 9. Atsidi 9 voidaan pelkistää vastaavaksi amiiniksi 10 vedyttämällä palladium-, platina- tai nikkelikatalyytin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten etyyliasetaatissa, THF:ssä tai metanolissa. Atsidi 9 voidaan vaihtoehtoisesti pelkistää amiiniksi 10 käsittelemällä trifenyylifosfiinilla tai jollakin muulla trivalenttisella fosforiyhdisteellä liuottimessa, kuten THF:ssä, minkä jälkeen seokseen lisätään vettä. Amiinia 10 voidaan myös valmistaa käsittelemällä sulfonaattia 8 kaliumftaali-imidaatilla DMF:ssä 40 - 60 °C:ssa tai asetonitriilissä seosta samalla palautusjäähdyttäen, mistä saadaan ftaali-imidiä 11, josta poistetaan suojaus käsittelemällä yhdistettä esimerkiksi vesipitoisella metyyliamiinilla etanolissa seosta samalla palautusjäähdyttäen. Tätä mutkattomampi amiiniin 10 johtava reitti on käsitellä sulfonaattia 8 vesipitoisella ammoniakkiliuoksella isopropyylialkoholi-THF-liuotinjärjestelmässä suljetussa koeputkessa, jota kuumennetaan 75 - 105 °C:ssa öljyhauteessa. Amiini 10 asyloidaan tämän jälkeen alan ammattikokemuksen perusteella reaktioilla, mistä saadaan rakennekaavan 12 mukaisia (asyyliaminometyyli)-oksatsolidinoneja. Amiinia 10 voidaan esimerkiksi käsitellä happokloridilla tai -anhydridillä emäksen, kuten pyridiinin tai trietyyliamiinin, läsnäollessa lämpötiloissa, jotka ovat -40 - 40 °C, mistä saadaan lopputulokseksi asyylijohdannaista 12. Voidaan myös havaita, että samanlaisiassa reaktio-olo-

suhteissa voidaan valmistaa muita asyylijohdannaisia, kuten karbamaatteja. Voidaan vaikeuksitta havaita, että yhdisteen 12 valmistus tarjoaa esimerkin rakennekaavan I mukaisista yhdisteistä. Voidaan myös havaita, että joissakin tapauksissa yhdiste 12 voidaan muuntaa muiksi rakennekaavan I mukaisiksi yhdisteiksi käsittelemällä 40-prosenttisella vesipitoisella formaldehydillä dimetyylisulfoksidissa lämpötiloissa, jotka ovat 90 - 150 °C, mahdollisesti happokatalyytin läsnäollessa, mistä saadaan vastaavaa hydroksimetyylijohdannaista 13.

Yhdistettä 13 voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa käyttämällä vähemmän suoraa reittiä, joka tarjoaa mahdollisuuden saada aikaan muita regioisomeerejä, joita ei voida saada helposti hydroksimetyloimalla. Kuten kaaviossa III on esitetty, voidaan 5-jäsenisten heterosyklisten rengasyhdisteiden alkoksikarbonyylijohdannaisia 14 (jossa m = metyleenien lukumäärä), joita on joko saatavilla kaupallisesti tai jotka on valmistettu alan ammattikirjallisuudesta saatavilla menetelmillä, käsitellä nitrobentseenijohdannaisella 2 sopivassa liuottimessa, kuten DMSO:ssa, DMF:ssä tai jossakin näitä muistuttavassa liuottimessa, sopivan emäksen, kuten kaliumkarbonaatin, läsnäollessa sopivalla lämpötila-alueella, joka on ympäristön lämpötilasta 90 °C:een, mistä saadaan biaryylijohdannaista 15. Tulokseksi saatu nitrojohdannainen pelkistetään tämän jälkeen katalyyttisellä vedytyksellä sopivan katalyytin, kuten palladioidun hiilen, W-2-raneynikkelin tai sulfidihiilen pinnalle valmistetun platinan, läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten etyyliasetaatissa, THF:ssä, metanolissa tai näiden yhdistelmissä, mistä saadaan aniliinijohdannaista 16. Käytettäessä tähän pelkistämiseen liuottimeksi THF:ää ei katalyyttiä tarvitse poistaa suodattamalla eikä aniliinijohdannaista 16 tarvitse eristää ja tällöin riittää pelkkä reagoimattoman kaasun, kuten typen, johtaminen reaktioastian läpi ja kylläisen natriumvetykarbonaattiliuoksen lisääminen seokseen ja kulloinkin kyseessä olevaa seosta käsitellään joko bentsyyli- tai metyylikloroformaatilla vastaavien bentsyyli- (R = CH_2Ph) tai metyyli- (R = CH_3) karbamaattijohdannaisten 17 aikaansaami-

seksi. Kummankin karbamaattijohdannaisen 17 esteriryhmä voidaan pelkistää joko litiumboorihydridillä tai mahdollisesti boraanin ja THF:n kompleksilla, mistä saadaan vastaavaa alkoholia 18. Alan ammattikokemuksen perusteella voidaan havaita, että yhdisteelle 18 myöhemmin suoritettavat muunnosreaktiot edellyttävät hydroksyyliryhmän suojaamista. Tämä voidaan suorittaa esimerkiksi valmistamalla tert-butyylidimetyylisilyyli (TBS) -eetteri 19 (R = $Si(CH_3)_2$t-Bu) käsittelemällä yhdistettä 18 tert-butyylidimetyylikloorisilaanilla emäksen, kuten imidatsolin tai di-isopropyylietyyliamiinin, läsnäollessa mahdollisesti katalyyttinä käytettävän 4-dimetyyliaminopyridiinin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten DMF:ssä, THF:ssä tai dikloorimetaanissa. Kumpikin karbamaattijohdannainen 19 voidaan deprotonoida litiumemäksellä, kuten litiumdi-isopropyyliamidilla (LDA) tai litiumbis(trimetyylisilyyli)amidilla (LHMDS), sopivassa liuottimessa, kuten THF:ssä, DMF:ssä tai näiden seoksissa, sopivassa lämpötilassa, tyypillisesti -78 - -40 °C:ssa, mistä saadaan litioitua välituotetta, jota käsitellään suoraan (R)-(-)-glysidyylibutyraatilla. Kun tämä reaktioseos lämmitetään ympäristön lämpötilaan tai tätä korkeampiin lämpötiloihin, saadaan (hydroksimetyyli)oksatsolidinonia 20 erittäin runsaasti toista enantiomeeriä sisältävässä muodossa.

Kaavio IV kuvaa (hydroksimetyyli)oksatsolidinonin 20 muuntamista rakennekaavan I mukaisiksi antibakteriaalisiksi oksatsolidinoniyhdisteiksi. Kuten kaaviossa on esitetty, voidaan yhdiste 20 muuntaa vastaavaksi (asyyliaminometyyli)oksatsolidinoniksi 21 (R = suora- tai haaraketjuinen alkyyli) reaktiosarjalla, joka on identtinen sen reaktiosarjan suhteen, jota kaaviossa II käytettiin yhdisteen 7 muuntamiseen yhdisteeksi 12. Tämän jälkeen voidaan suojaus (asyyliaminometyyli)oksatsolidinonista 21 poistaa useilla menetelmillä, erityisesti käsittelemällä metanolipitoisella HCl-liuoksella seosta palautusjäähdyttäen tai käsittelemällä seoksilla, jotka sisältävät etikkahappoa THF:n ja veden seoksessa, 40 - 90 °C:n lämpötiloissa, mistä saadaan alkoholia 22. Alkoholi 22 on

esimerkki rakennekaavan I mukaisesta antibakteriaalisesta oksatsolidinoniyhdisteestä. Muita kaaviossa IV pääpiirteittäin esitettyjä transformaatioita voidaan käyttää muiden rakennekaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseen yhdisteestä 22. Kuten kaaviossa on esitetty, alkoholi 22 voidaan hapettaa käsittelemällä reagensseilla, kuten pyridiniumdikromaatilla DMF:ssä tai käsittelemllä happikaasulla jalometallikatalyytin läsnäollessa vesiliuoksessa, tai joillakin muilla alan ammattikokemuksen perusteella tunnetuilla menetelmillä, mistä saadaan karboksyylihappoa 23. Karboksyylihappo 23 voidaan esteröidä käsittelemällä sopivalla alkyylihalogenidilla emäksen, kuten kaliumkarbonaatin, läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten asetonissa, mistä saadaan esteriä 24 (R = suora- tai haaraketjuinen alkyyli). Esteriä 24 voidaan vaihtoehtoisesti saada lisäämällä karboksyylihappoa 23 liuokseen, joka sisältää kaasumaista HCl:ää sopivaan alkoholiin liuotettuna, tai jollakin muulla alan ammattikokemuksen perusteella tunnetulla keinolla.

Kaaviossa V on esitetty pääpiirteittäin menetelmiä, joilla alkoholi 22 voidaan muuntaa muiksi rakennekaavan I mukaisiksi yhdisteiksi. Yhdiste 22 voidaan esitetyllä tavalla muuntaa vastaavaksi mesylaatiksi (R = CH_3) tai tosylaatiksi (R = p-$CH_3C_6H_4$) käsittelemällä metaanisulfonyylikloridilla trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa tai p-tolueenisulfonyylikloridilla pyridiinin läsnäollessa. Tulokseksi saatua sulfonaattijohdannaista 25 voidaan käsitellä merkaptaanin alkalimetallisuolalla (R = suora- tai haaraketjuinen alkyyli tai aryyli) aproottisessa dipolaarisessa liuottimessa, kuten DMF:ssä, DMSO:ssa tai asetonitriilissä, käyttäen mahdollisesti katalyyttiä, kuten 18-crown-6:tta, lämpötila-alueella, joka on ympäristön lämpötilasta 90 °:een, mistä saadaan sulfidia 26. Sulfidi 26 voidaan tämän jälkeen muuntaa edelleen joko sulfoksidiksi 27 tai sulfoniksi 28 hapettamalla sopivilla stokiometrisilla määrillä sopivaa hapetinta, kuten m-klooriperoksibentsoehappoa (MCPBA), sopivassa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa, dietyylieetterissä tai jossakin

muussa vastaavassa liuottimessa. Sulfonia 28 voitaisiin vaihtoehtoisesti saada suoraan käsittelemällä osmiumtetroksidilla tai ruteniumtetroksidilla natriumperjodaatin läsnäollessa tai käsittelemällä kaliumvetypersulfaatilla. Yhdisteet 26, 27 ja 28 toimivat kuvaavina esimerkkeinä rakennekaavan I mukaisista yhdisteistä.

Alkoholin 22 muita mahdollisia transformaatioita on esitetty kaaviossa V. Sulfonaattijohdannaista 25 voidaan esitetyllä tavalla käsitellä alkalimetalliatsidilla dipolaarisessa aproottisessa liuottimessa, kuten DMF:ssä, DMSO:ssa, asetonitriilissä tai jossakin muussa näitä vastaavassa liuottimessa, mahdollisesti katalyytin, kuten 18-crown-6:n, läsnäollessa lämpötila-alueella, joka on 50 - 90 °C, mistä saadaan atsidia 29. Atsidi 29 voidaan tämän jälkeen pelkistää vastaavaksi amiiniksi 30 vedyttämällä platina-, palladium- tai nikkelikatalyytin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten etyyliasetaatissa, THF:ssä tai metanolissa. Atsidi 29 voidaan vaihtoehtoisesti pelkistää käsittelemällä sitä trifenyylifosfiinilla tai jollakin muulla trivalenttisella fosforiyhdisteellä liuottimessa, kuten THF:ssä, minkä jälkeen seokseen lisätään vettä. Amiinia 30 voidaan tämän jälkeen käyttää vastaavan sufonamidijohdannaisen 31 muodostamiseen käsittelemällä sopivalla sulfonyylikloridilla (R = suora- tai haaraketjuinen alkyyli tai aryyli) sopivassa liuottimessa, kuten pyridiinissä. Voidaan havaita, että sulfonamidijohdannainen 31 on esimerkki rakennekaavan I mukaisista yhdisteistä.

Koska pyrroli-, pyratsoli- tai triatsoliryhmiin kuuluvia 3-asemasta substituoituja heterosyklisiä yhdisteitä on saatavilla kaupallisesti niukalti, ei joitakin rakennekaavan I mukaisista mahdollisista yhdisteistä voi vaikeuksitta valmistaa aikaisemmissa kaavioissa kuvatuilla reaktioteillä. Tästä syystä kaavioissa VI, VII, VIII ja IX on kuvattu näiden muiden heterosyklisten oksatsolidinonijohdannaisten synteesiä aniliinijohdannaisesta 37.

Aniliinijohdannaisen 37 valmistus kuvataan kaaviossa VI. Aromaattista nitroyhdistettä 2 käsitellään esitetyllä tavalla bentsyyliamiinilla sopivan emäksen, kuten trietyyliamiinin tai N,N-di-isopropyylietyyliamiinin, läsnäollessa liuottimessa, kuten asetonitriilissä, mistä saadaan syrjäytystuotetta 32. Nitroyhdiste 32 voidaan tämän jälkeen muuntaa optisesti aktiiviseksi oksatsolidinonijohdannaiseksi 36 kaavioissa I ja II kuvatuilla menetelmillä nitrojohdannaisen 3 muuntamiseksi oksatsolidinoniksi 12. Tässä synteesivaiheessa yhdisteen 36 vedytyksen, jossa katalyyttinä käytetään palladioitua hiiltä ja liuottimena metanolia, tehtävänä on poistaa sekä suojaava CbZ-ryhmä että suojaava bentsyyliryhmä, mistä saadaan aniliinia 37.

3-asemasta substituoituja pyrrolijohdannaisia voidaan valmistaa kaaviossa VI esitetyllä tavalla. Kun aniliinia 37 käsitellään kaupallisesti saatavalla 3,5-dimetoksi-3-tetrahydrofuraanikarboksaldehydillä happokatalyyttisissä olosuhteissa, kuten etikkahapossa seosta samalla palautusjäähdyttäen, saadaan 3-pyrrolikarboksaldehydiä 38. Aldehydi 38 voidaan tämän jälkeen muuntaa alan ammattikokemuksen perusteella tunnetuilla menetelmillä muiksi pyrrolianalogeiksi, kuten hydroksimetyylipyrroliksi 39, esteriksi 40 tai oksiimijohdannaiseksi 41. Voidaan havaita, että pyrrolit 30, 40 ja 41 toimivat kuvaavina esimerkkeinä rakennekaavan I mukaisista yhdisteistä.

Kaaviossa VII kuvataan aniliinin 37 muuntamista substituoiduiksi triatsolijohdannaisiksi. Kuten kaaviosta käy ilmi, diatsotoimalla aniliinia 37 käsittelemällä tätä typpihapokkeella ja lisäämällä seokseen sitten natriumatsidia, on mahdollista saada muodostettua atsidia 42, joka on käyttökelpoinen prekursori käytettäväksi triatsolien muodostamiseen asemiin 1 ja 3 kohdistuvalla dipolaarisella sykloadditiolla substituoitua asetyleeniä 43 käyttäen. Kuten kaaviossa on esitetty, saadaan substituoitua triatsolijohdannaista 44 käsittelemällä atsidia 42 substituoidulla asetyleenijohdannaisella 43 liuottimessa, kuten bentseenissä, tolueenissa tai

jossakin muussa näitä vastaavassa liuottimessa, lämpötila-alueella, joka on ympäristön lämpötilasta 120 °C:een, mahdollisesti Lewis'in happokatalyytin, kuten aluminiumkloridin, booritrifluoridieteraatin, titaanitetrakloridin tai jonkin muun näitä muistuttavan katalyytin, läsnäollessa. Vaihtoehtoisesti siinä tapauksessa, että yksi yhdisteen 43 R^3-ryhmistä on asyyliryhmä, kuten asetyleenissä 45 oleva R^4CO, tuottaa sykloadditio edellä mainituissa olosuhteissa edullisesti 4-asyylitriatsolijohdannaista 46 sekä pieniä määriä vastaavaa 5-asyylitriatsolijohdannaista 47. Vaihtoehtoisesti voidaan yhdisteen 44 R^3:n sisältämää valinnanvaraista funktionaalista ryhmää käyttää yhdisteen 44 muuntamiseksi asyylijohdannaisiksi 46 ja/tai 47. 4-asyylitriatsolioksatsolidinoni 46 voidaan muuntaa oksiimijohdannaiseksi 48 tai hydroksiyhdisteeksi 49 alan ammattikokemuksen perusteella tunnetuilla menetelmillä. Voidaan havaita, että 46, 48 ja 49 toimivat kuvaavina esimerkkeinä rakennekaavan I mukaisista yhdisteistä.

Kaavio VIII esittää aniliinin 37 substituoitujen pyratsolijohdannaisten muuntamista kummaksikin mahdolliseksi regioisomeeriksi. Kuten kaaviossa on esitetty, saadaan hyratsiinijohdannaista 50 diatsotoimalla aniliinia 37, minkä jälkeen diatsoniumsuola pelkistetään joko tina[II]kloridilla tai natriumsulfiitilla, joka muodostetaan in situ -olosuhteissa. Voidaan havaita, että hydratsiini 50 voidaan esitetyllä tavalla saattaa reagoimaan triformyylimetaanin, yhdisteen 51, kanssa (Synthesis 1989, 858), pyratsoli-4-karboksaldehydin 52 muodostamiseksi. Vaihtoehtoisesti johtaa hydratsiinin 50 käsittely 4-metoksi-2-okso-but-3-eenihapon etyyliesterillä, yhdisteellä 53 (Helv. Chim. Acta 1967, 50, 128), regioisomeerisen 3-karboetoksipyratsolin 54 muodostumiseen. Voidaan havaita, että aldehydi 52 ja esteri 54 voidaan muuntaa muiksi analogien ryhmiksi kaavioissa IV, V ja VI kuvatuilla muunnosreaktioilla. Voidaan havaita, että yhdisteet 52 ja 54 toimivat kuvaavina esimerkkeinä rakennekaavan I mukaisista yhdisteistä.

Esimerkkejä heteroaryyli-fenyylioksatsolidinoneista, joita voidaan valmistaa osana tätä keksintöä ovat:

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-pyrrol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-(3-fluori-4-(3-karbometoksi-1H-pyrrol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-pyrrol-1-yyli-3-karboksaldehydi)-fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(3-(hydroksi-iminometyyli)-1H-pyrrol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(3-(metoksi-iminometyyli)-1H-pyrrol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(3-hydroksimetyyli-1H-pyrrol-1-yyli)-fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[3-(2-karboetoksivinyyli)-1H-pyrrol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[3-(2-karboetoksietyyli)-1H-pyrrol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[3-(3-hydroksipropyyli)-1H-pyrrol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[3-(3-metaanisulfonyyliaminopropyyli)-1H-pyrrol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[4-metyyli-1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-etyyli-1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[4-(karbometoksi)-1H-imidatsol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[4-(hydroksimetyyli)-1H-imidatsol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[4-[2-hydroksietyyli)-1H-imidatsol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[1H-imidatsol-1-yyli-4-karboksaldehydi]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[3-(hydroksi-iminometyyli)-1H-imidatsol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[3-(metoksi-iminometyyli)-1H-imidatsol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-metyyli-1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[3-(hydroksimetyyli)-1H-pyratsol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[3-(karbometoksi)-1H-pyratsol-1-yyli]-fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-pyratsol-1-yyli-3-karboksaldehydi)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(3-(hydroksi-iminometyyli)-1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(3-(metoksi-iminometyyli)-1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[4-(hydroksimetyyli)-1H-pyratsol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-[4-(karbometoksi)-1H-pyratsol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-pyratsol-1-yyli-4-karboksaldehydi)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-(hydroksi-iminometyyli)-1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-(metoksi-iminometyyli)-1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,4-triatsoli-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[3-[3-fluori-4-[3-merkapto-4H-1,2,4-triatsol-4-yyli]-fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyliasetamidi;

(S)-N-[3-[3-fluori-4-[3-metyylitio-4H-1,2,4-triatsol-4-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyliasetamidi;

(S)-N-[3-[3-fluori-4-[4H-1,2,4-tziatsol-4-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyliasetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,3-triatsoli-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-karbometoksi-1H-1,2,3-triatsoli-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-(hydroksimetyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-(1-hydroksietyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,3-triatsoli-1-yyli-4-karboksaldehydi)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-(hydroksi-iminometyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-asetamidioksiimi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-(metoksi-iminometyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-asetyyli-1H-1,2,3-triatsoli-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-(1-hydroksi-iminoetyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-(1-metoksi-iminoetyyli)-1H-1,2,3-tziatsoli-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(2H-1,2,3-triatsoli-2-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,3,4-tetratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(2H-1,2,3,4-tetratsol-2-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-indol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(7-atsa-1H-indol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-bentsimidatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-indatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-bentsotriatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi; ja

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,3-triatsolo[4,5b]-pyridin-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi.

Antibakteriaalinen aktiivisuus

Tämän keksinnön mukaisilla antibakteriaalisilla oksatsolidinoniyhdisteillä esiintyy käyttökelpoista aktiivisuutta useita erilaisia organismeja vastaan. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuus in vitro -olosuhteissa voidaan määrittää vakiotutkimusmenetelmillä, kuten pienimmän inhiboivan konsentraation (MIC) määritys agarlaimennusmenetelmällä sellaisena kuin tämä on kuvattu julkaisussa "Metods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically" (MFT), julkaistu tammikuussa 1983, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 771 East Lancaster Avenue, Villanova, Pennsylvania 19084, USA. Tämän

keksinnön mukaisten valittujen yhdisteiden aktiivisuus Staphylococcus aureusta ja Streptococcus pneumoniaeta vastaan on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Aktiivisuudet in vitro -olosuhteissa: Pieninmmät inhibitoriset konsentraatiot (μg/ml).

Esimerkin numero	S. aureus UC®9213	S. pneumoniae UC®9912
1	<0,5	<0,5
2	2	1
3	2	<0,5
4	4	1
5	4	1
6	1	<0,5
7	1	<0,5
8	4	1
9	>32	8
10	8	1
11	>16	1
12	0,25	<0,06
13	1	0,25
14	2	0,25
15	1	0,25
16	1	<0,25
17	1	0,5
18	4	0,5
19	4	0,5
20	4	1
21	0,5	0,25
22	8	0,5
23	4	0,5
24	4	0,5
25	4	0,5

Esimerkin numero	S. aureus UC®9213	S. pneumoniae UC®9912
26	8	0,5
Vanko-mysiini	1	0,5

Antimikrobiaalinen aktiivisuus tutkittiin in vivo -olosuhteissa hiirillä tehtävää määritystä käyttäen. Naaraspuolisista hiiristä kootuille ryhmille (kuusi hiirtä, jotka kukin painoivat 18 - 20 grammaa) annettiin injektoimalla intraperitoniaalisesti bakteereita, jotka oli sulatettu juuri ennen käyttöä ja suspendoitu brain heart infusion -elatusaineeseen, joka sisälsi 4 % leivontahiivaa, UC9213:n (Staphylococcus aureus) kyseessä ollessa, tai brain heart infusion -elatusaineeseen (Streptococcus -laji). Antibioottikäsittely annoksilla, jossa lääkeainetta kohti käytettiin kuutta pitoisuutta, annettiin tunnin ja viiden tunnin kuluttua infektoinnista käyttämällä annosteluteinä joko oraalista intubointia tai antamista ihonalaisesti ("ihonal."). Henkiinjäämistä tarkkailtiin päivittäin kuuden päivän ajan. Kuolevuusmääriin perustuvat ED_{50}-arvot laskettiin käyttäen probit-analyysia. Tutkittavia yhdisteitä verrattiin kontrollina käytettyyn tunnettuun antimikrobiaaliseen aineeseen (vankomysiiniin). Koetulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Aktiivisuudet in vivo -olosuhteissa: ED_{50} (mg/kg).

Esimerkin numero	S. aureus UC®9213	Kontrolli, ED_{50}
3	9,5	vankomysiini, 2,2
4	5,7	vankomysiini, 2,4
6	4,7	vankomysiini, 2,0
7	11,9	vankomysiini, 1,2
15	7,3	-
16	5,5	-

Esimerkit

Esimerkki 1: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-pyrrol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

3-fluori-1-nitro-4-(1H-pyrrol-1-yyli)bentseeni:

Lietettä, joka sisälsi 403 mg (630 mg, öljyyn valmistettu 60-prosenttinen seos, 15,75 mmol) natriumhydridiä 85 ml:ssa THF:ää, käsiteltiin 1,01 g:lla (1,04 ml, 15 mmol) pyrrolia, minkä jälkeen seosta lämmitettiin 50 °C:ssa 15 minuuttia. Tämän jälkeen liuosta käsiteltiin 2,51 g:lla (1,74 ml, 15,75 mmol) 3,4-difluorinitrobentseeniä, minkä jälkeen sitä lämmitettiin palautusjäähdyttäen 18 h. Tämän jälkeen seos jäähdytettiin ja sitä käsiteltiin 10 ml:lla kylläistä ammoniumkloridiliuosta. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä (2 x). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin tummanruskeaa kiinteää ainetta, jolle suoritettiin kromatografia 75 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden 30-prosenttisella (v/v) heksaaniin valmistetulla dikloorimetaanilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 2,05 g (66 %) otsikon mukaista pyrrolijohdannaista vaaleankeltaisena kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,14, 7,57, 7,16, 6,44.

3-fluori-1-(fenyylimetoksikarbonyyliamino)-4-(1H-pyrrol-1-yyli)bentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 500 mg (2,43 mmol) edellä olevaa pyrrolijohdannaista 50 ml:ssa THF:n ja veden seosta, jonka seossuhde oli 4 : 1, käsiteltiin 75 mg:lla 5-prosenttista platinoitua sulfidihiiltä, minkä jälkeen seosta vedytettiin 101 kPa:n (yhden atmosfäärin) paineessa 18 h. Seosta käsiteltiin tämän jälkeen 10 ml:lla kylläistä $NaHCO_3$-liuosta ja se jäähdytettiin -20 °C:een. Seosta käsiteltiin 477 mg:lla (0,42 ml, 2,79 mmol) bentsyylikloroformaattia, minkä jälkeen sitä lämmitettiin ympäristön lämpötilassa 48 h. Seos suodatet-

tiin celiten läpi ja suodatinkakku pestiin metanolilla. Seos konsentroitiin noin puoleen alkuperäisestä tilavuudesta ja se laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä (4 x) ja kylläisellä NaCl-liuoksella. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin ruskeaa kiinteää ainetta, jolle suoritettiin kromatografia 35 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden seoksella, joka sisälsi metanolia, dikloorimetaania ja heksaania seossuhteessa 1 : 3 : 32, ja tämän jälkeen seoksella, joka sisälsi metanolia, dikloorimetaania ja heksaania seossuhteessa 1 : 3 : 16. Näillä toimenpiteillä saatiin 581 mg otsikon mukaista CBZ-johdannaista ruskeana kiinteänä aineena, joka soveltui käytettäväksi seuraavassa vaiheessa. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,50, 7,40, 7,30, 7,09, 6,98, 6,35, 5,23.

(S)-[3-[3-fluori-4-(1H-pyrrol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metanoli:

Liuosta, joka sisälsi 300 mg (0,97 mmol) CBZ-johdannaista 25 ml:ssa THF:ää ja jota pidettiin -78 °C:ssa, käsiteltiin 1,06 ml:lla (1,0 M, 1,06 mmol) litiumbis(trimetyylisilyyli)-amidia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 30 minuuttia. Liuosta käsiteltiin 153 mg:lla (0,15 mmol) (R)-(-)-glysidyylibutyraattia, minkä jälkeen se lämmitettiin 0 °C:een ja sen annettin lämmetä tämän jälkeen vähitellen ympäristön lämpötilaan 48 h aikana. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla ja se uutettiin vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin punaruskeaa öljyä, jolle suoritettiin säteittäiskromatografia 2 mm:n chromatotron-levyllä eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 2-prosenttisella (v/v) metanolilla ja sitten dikloorimetaaniin valmistetulla 5-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 157 mg (59 %) otsikon mukaista oksatsolidinonia vaalean kullanruskeana kiinteänä aineena. Korkeaerotteinen massaspektri: laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{14}H_{13}FN_2O_3$: 276,0910. Havaittu tulos: 276,0918.

(S)-[3-[3-fluori-4-(1H-pyrrol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyliatsidi:

Liuosta, joka sisälsi 1,94 g (7,0 mmol) edellä olevaa alkoholia ja 1,24 g (1,71 ml, 12,25 mmol) trietyyliamiinia 60 ml:ssa dikloorimetaania ja jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin 1,0 g:lla (0,68 ml, 8,78 mmol) metaanisulfonyylikloridia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia. Liuos lämmitettiin ympäristön lämpötilaan ja se laimennettiin dikloorimetaanilla, minkä jälkeen se uutettiin vedellä (3 x) ja kylläisellä NaCl-liuoksella. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin meripihkanväristä öljyä, joka liuotettiin 120 ml:aan DMF:ää, käsiteltiin 4,5 g:lla (70 mmol) natriumatsidia ja lämmitettiin 60 °C:ssa 18 h. Seos jäähdytettiin ja se laimennettiin 75 ml:lla eetterin ja etyyliasetaatin seosta, jonka seossuhde oli 1 : 1, ja seos uutettiin vedellä (6 x 40 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin 2,13 g (100 %) otsikon mukaista atsidia kellanruskeana kiinteänä aineena, joka oli riittävän puhdasta käytettäväksi seuraavassa vaiheessa. Korkeaerotteinen massaspektri: laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{14}H_{12}FN_5O_2$: 302,1053. Havaittu tulos: 302,1056.

(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(1H-pyrrol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 1,0 g (3,32 mmol) edellä olevaa atsidia 30 ml:ssa metanolia ja 15 ml:ssa THF:ää, käsiteltiin 200 mg:lla platinoitua sulfidihiiltä, minkä jälkeen seosta vedytettiin 101 kPa:n (yhden atmosfäärin) paineessa 24 h. Liuos suodatettiin celiten läpi ja suodatinkakku pestiin THF:llä. Suodos konsentroitiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin pyridiiniin ja käsiteltiin etikkahappoanydridillä, minkä jälkeen seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 48 h. Liuos konsentroitiin voimakkaassa vakuumissa, ja saatu ruskea kiinteä aine liuotettiin etyyliasetaattiin ja uutettiin vedellä (2 x). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity

vakuumissa, saatiin ruskeaa kiinteää ainetta, jolle suoritettiin kromatografia 50 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 1-prosenttisella (v/v) metanolilla ja sitten dikloorimetaaniin valmistetulla 2-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 582 mg (56 %) otsikon mukaista yhdistettä kellanvalkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 198 - 199,5 °C. Korkeaerotteinen massaspektri: laskennallinen tulos yhdisteelle CHFNO: 317,1176. Havaittu tulos: 317,1182.

Esimerkki 2:

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

3-fluori-1-nitro-4-(1H-pyratsol-1-yyli)bentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 2,0 g (29,37 mmol) pyratsolia ja 8,12 g (58,75 mmol) kaliumkarbonaattia 70 ml:ssa DMSO:ta, käsiteltiin 4,67 g:lla (3,25 ml, 29,37 mmol) 3,4-difluorinitrobentseeniä, minkä jälkeen seosta lämmitettiin 90 °C:ssa 18 h. Liuos jäähdytettiin ja laimennettiin 100 ml:lla vettä ja se uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Orgaaniset kerrokset uutettiin vedellä (5 x 100 ml) ja kylläisellä NaCl-liuoksella (75 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin kellanvalkeaa kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen kuumasta heksaaniseoksesta, mistä saatiin 5,3 g (87 %) otsikon mukaista pyratsolijohdannaista kellanvalkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 128 - 129 °C.

3-fluori-1-(fenyylimetoksikarbonyyliamino)-4-(1H-pyratsol-1-yyli)bentseeni:

Liuosta, joka sisälsi aikaisemmin valmistettua pyratsolia 120 ml:ssa THF:ää, käsiteltiin 1,5 g:lla W-2-raneynikkeliä, minkä jälkeen seosta vedytettiin 280 kPa:n (40 psi) paineessa 16 h. Liuos suodatettiin celiten läpi ja suodatinkakku pestiin

asetonilla ja suodos väkevöitiin vakuumissa. Saatu keltainen jäännös liuotettiin 100 ml:aan THF:ää ja käsiteltiin 75 ml:lla kylläistä $NaHCO_3$-liuosta, minkä jälkeen seos jäähdytettiin 0 °C:een. Liuosta käsiteltiin tämän jälkeen 7,30 g:lla (42,72 mmol) bentsyylikloroformaattia, minkä jälkeen sitä sekoitetiin 0 °C:ssa 30 minuuttia ja sitä lämmitettiin sitten ympäristön lämpötilassa 1 h. Seos laimennettiin 125 ml:lla etyyliasetaattia ja 100 ml:lla vettä. Kerrokset erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin 100 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset uutettiin kylläisellä $NaHCO_3$-liuoksella (2 x 100 ml) ja kylläisellä NaCl-liuoksella. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin vaalean beigenväristä kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen kloroformin ja heksaanin seoksesta, mistä saatiin 5,92 g (79 %) otsikon mukaista yhdistettä kiiltelevinä valkeina levymäisinä kiteinä, joiden sp. oli 82 - 83 °C.

(S)-[3-[3-fluori-4-(1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metanoli:

Liuosta, joka sisälsi 3,0 g (9,63 mmol) CBZ-johdannaista 2 130 ml:ssa THF:ää ja jota pidettiin -78 °C:ssa, käsiteltiin 10,6 ml:lla (1,0 M, 10,60 mmol) litiumbis(trimetyylisilyyli)-amidia THF:ssä, minkä jälkeen seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 30 minuuttia. Liuosta käsiteltiin sitten 1,53 g:lla (1,50 ml, 10,60 mmol) laimentamatonta (R)-(-)-glysidyylibutyraattia, minkä jälkeen sitä sekoitettiin -78 °C:ssa 30 minuuttia ja sitä lämmitettiin tämän jälkeen ympäristön lämpötilassa 18 h. Seosta käsiteltiin 2 ml:lla kylläistä ammoniumkloridiliuosta, minkä jälkeen sen laimennettiin 400 ml:lla etyyliasetaattia. Seos uutettiin vedellä (2 x 100 ml) ja kylläisellä NaCl-liuoksella (200 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin keltaista kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen kuumasta metanolista, mistä saatiin 2,28 g (85 %) yhdistettä 3 ohuina valkeina neulamaisina kiteinä, joiden sp. oli 180 - 181 °C.

(S)-[3-[3-fluori-4-(1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyylimetaanisulfonaatti:

Lietettä, joka sisälsi 403 mg (1,45 mmol) edellä valmistettua yhdistetttä ja 882 mg (1,22ml, 8,71 mmol) trietyyliamiinia 15 ml:ssa dikloorimetaania ja jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin pisaroittain 500 mg:lla (0,34 ml, 4,36 mmol) metaanisulfonyylikloridia. Liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia, minkä jälkeen se lämmitettiin ympäristön lämpötilaan. Seos laimennettiin 20 ml:lla dikloorimetaania ja uutettiin vedellä (2 x 25 ml) ja kylläisellä $NaHCO_3$-liuoksella. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin 520 mg (noin 100 %) otsikon mukaista mesylaattia, joka oli riittävän puhdasta käytettäväksi seuraavissa vaiheissa. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,16, 7,80, 7,48, 6,55, 5,05, 4,53, 4,23, 3,89, 3,25.

(S)-[3-[3-fluori-4-(1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsondinyyli]metyyliatsidi:

Liuosta, joka sisälsi 518 mg (1,45 mmol) edellä olevaa mesylaattia 15 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, käsiteltiin 1,89 g:lla (29,07 mmol) natriumatsidia, minkä jälkeen seosta lämmitettiin 70 °C:ssa 48 h. Seos laimennettiin 100 ml:lla etyyliasetaattia, minkä jälkeen se uutettiin vedellä (6 x 75 ml) ja kylläisellä NaCl-liuoksella (75 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin beigenväristä kiinteää ainetta, jolle suoritettiin kromatografia 50 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden ensin dikloorimetaaniin valmistetulla 3-prosenttisella (v/v) asetonilla ja sitten dikloorimetaaniin valmistetulla 3,5-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 355 mg (81 %) otsikon mukaista atsidia valkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,99, 7,92, 7,76, 7,24, 6,49, 4,83, 4,12, 3,99, 3,74, 3,62.

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli] metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 355 mg edellä olevaa atsidia 30 ml:ssa etyyliasetaattia, käsiteltiin 150 mg:lla palladioitua kalsiumkarbonaattia, minkä jälkeen seosta vedytettiin 101 kPa:n (yhden atmosfäärin) paineessa 18 h. Liuosta käsiteltiin tämän jäälkeen 15 ml:lla pyridiiniä ja 10 ml:lla etikkahappoanhydridiä, minkä jälkeen sitä sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18 h. Seos laimennettiin 100 ml:lla etyyliasetaattia ja suodatettiin celiten läpi, ja suodatinkakku pestiin etyyliasetaatilla. Seos konsentroitiin vakuumissa, ja jäljellä oleva pyridiini ja etikkahappoanhydridi poistettiin lyhytkolonnitislauksella (short path distillation) voimakkaassa vakuumissa [27 Pa (0,2 mm Hg)/kuumavesihaude]. Saatu kiinteä jäännös kiteytettiin uudelleen kuumasta asetonin ja heksaanin seoksesta, mistä saatiin 192 mg (51 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 183 - 184 °C.

Esimerkki 3:

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

3-fluori-4-(1H-imidatsol-1-yyli)nitrobentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 2,14 g (31,4 mmol) imidatsolia ja 10,9 g (62,8 mmol) kaliumdivetyfosfaattia 190 ml:ssa DMSO:ta, käsiteltiin 5,25 g:lla (3,7 ml, 32,9 mmol) 3,4-difluorinitrobentseeniä, minkä jälkeen seosta lämmitettiin 90 °C:ssa 18 h. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä. Vesikerros uutettiin takaisin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset uutettiin sitten vedellä (2 x). Orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin ruskeaa kiinteää ainetta. Tälle materiaalille suoritettiin kromatografia 250 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden dikloorimetaanilla ja

tämän jälkeen dikloorimetaaniin valmistetulla 1-prosenttisella (v/v) metanolilla ja lopuksi dikloorimetaaniin valmistetulla 2-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 6,0 g (92 %) otsikon mukaista yhdistettä pronssinvärisenä kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,17, 7,96, 7,63, 7,35, 7,26.

3-fluori-4-(1H-imidatsol-1-yyli)-1-(fenyylimetoksikarbonyyli-amino)bentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 500 mg (2,41 mmol) edellä olevaa nitroyhdistettä 50 ml:ssa THF:ää, käsiteltiin 100 mg:lla 10-prosenttista palladioitua hiiltä, minkä jälkeen seosta vedytettiin vallitsevassa ilmanpaineessa 20 h. Seosta käsiteltiin uudella 60 mg:n suuruisella erällä 10-prosenttista palladioitua hiiltä ja vedytystä vallitsevassa ilmanpaineessa jatkettiin 5 h. Tämän jälkeen seos suodatettiin celiten läpi ja suodatinkakku pestiin metanolilla. Suodos konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin ruskeaa öljyä, joka liuotettiin 50 ml:aan vedetöntä THF:ää, minkä jälkeen sitä käsiteltiin 405 mg:lla (4,82 mmol) kiinteää natriumvetykarbonaattia. Liuos jäähdytettiin -20 °C:een, minkä jälkeen siihen lisättiin pisaroittain 493 mg (0,43 ml, 2,89 mmol) bentsyylikloroformaattia. Seosta lämmitettiin ympäristön lämpötilassa 18 h, minkä jälkeen se laimennettiin etyyliasetaatilla. Liuos uutettiin vedellä (3 x) ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin vaaleanruskeaa kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen kuumasta kloroformin ja heksaanin seoksesta, mistä saatiin 692 mg (92 %) otsikon mukaista yhdistettä vaaleanruskeina kiteinä. Korkeaerotteinen massaspektri: laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{17}H_{14}FN_3O_2$: 311,1070. Havaittu tulos: 311,1092.

(S)-[3-[3-fluori-4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metanoli:

Liuosta, joka sisälsi 500 mg (1,61 mmol) edellä olevaa CBZ-johdannaista 22 ml:ssa THF:ää ja 4 ml:ssa DMF:ää ja jota pidettiin -78 °C:ssa, käsiteltiin 1,69 ml:lla (1,69 mmol) litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 20 minuuttia. Liuosta käsiteltiin 243 mg:lla (0,24 ml, 1,69 mmol) (R)-(-)-glysidyylibutyraattia, minkä jälkeen sitä lämmitettiin 0 °C:ssa ja sitten ympäristön lämpötilassa. Kun seosta oli sekoitettu 3 h ympäristön lämpötilassa, TLC:n perusteella saadut todisteet viittasivat siihen, että mitään reaktiota ei ollut tapahtunut. Liuosta lämmitettiin sitten 40 °C:ssa 2 h, minkä jälkeen se jäähdytettiin ja sitä sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18 h. Tämän jälkeen liuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä (3 x). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin ruskeaa kiinteää ainetta. Tälle materiaalille suoritettiin kromatografia 40 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden ensin dikloorimetaaniin valmistetulla 2-prosenttisella (v/v) metanolilla ja sitten dikloorimetaaniin valmistetulla 5-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 214 mg (48 %) otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena. Korkeaerotteinen massaspektri: laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{13}H_{12}FN_3O_3$: 277,0863. Havaittu tulos: 277,0876.

(S)-[3-[3-fluori-4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyliatsidi:

Liuosta, joka sisälsi 150 mg (0,54 mmol) edellä olevaa oksatsolidinonia ja 96 mg (0,13 ml, 0,95 mmol) trietyyliamiinia 5 ml:ssa dikloorimetaania ja jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin 77 mg:lla (52 µl, 0,68 mmol) metaanisulfonyylikloridia, minkä jälkeen sitä sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia Liuos lämmitettiin ympäristön lämpötilaan, minkä jälkeen se laimennettiin dikloorimetaanilla ja uutettiin vedellä (3 x).

Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin vaaleanruskeaa vaahtoa. Tämä materiaali liuotettiin 10 ml:aan DMF:ää ja käsiteltiin 525 mg:lla (8,1 mmol) natriumatsidia, minkä jälkeen sitä lämmitettiin 60 °C:ssa 48 h. Liuos jäähdytettiin ja laimennettiin etyyliasetaatilla, minkä jälkeen se uutettiin vedellä (3 x). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin 163 mg (100 %) otsikon mukaista atsidia keltaisena öljynä. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,15, 7,74, 7,46, 7,35, 7,29, 4,85, 4,12, 3,90, 3,76, 3,59.

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 163 mg (0,54 mmol) atsidia 8 ml:ssa pyridiiniä, käsiteltiin 85 mg:lla palladioitua kalsiumkarbonaattia ja 110 mg:lla (0,10 ml, 1,08 mmol) etikkahappoanhydridiä. Tätä seosta vedytettiin 101 kPa:n (yhden atmosfäärin) paineessa 20 h. Seosta käsiteltiin tämän jälkeen 80 mg:lla palladioitua kalsiumkarbonaattia, minkä jälkeen sitä vedytettiin 101 kPa:n (yhden atmosfäärin) paineessa 4 h. Liuos suodatettiin celiten läpi ja suodatinkakku pestiin etyyliasetaatilla. Suodos konsentroitiin voimakkaassa vakuumissa ja jäännökselle suoritettiin säteittäiskromatografia 2 mm:n chromatotronlevyllä eluoiden ensin dikloorimetaaniin valmistetulla 2-prosenttisella (v/v) metanolilla ja sitten dikloorimetaaniin valmistetulla 5-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 84 mg (49 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. Korkeaerotteinen massaspektri: laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{15}H_{15}FN_4O_3$: 318,1128. Havaittu tulos: 318,1140.

Esimerkki 4: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

3-fluori-1-nitro-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)bentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 5,0 g (72,4 mmol) 1H-1,2,4-triatsolia ja 25,22 g (144,8 mmol) divetykaliumfosfaattia 150 ml:ssa DMSO:ta, käsiteltiin 11,52 g:lla (72,4 mmol) 3,4-difluorinitrobentseeniä, minkä jälkeen seosta kumennettiin 90 °C:ssa 3 h. Liuos jäähdytettiin ja se yhdistettiin 500 ml:aan vettä ja tulokseksi saatu valkea kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä. Saatu valkea kiinteä aine kuivattiin vakuumissa [60 °C/1,3 kPa (10 mm Hg)], mistä saatiin 10,79 g (72 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. Korkeaerotteinen massaspektri: laskennallinen tulos yhdisteelle $C_8H_5FN_4O_2$: 208,0396. Havaittu tulos: 208,0408.

3-Fluori-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)aniliini:

Liuosta, joka sisälsi 8,7 g (41,83 mmol) edellä olevaa nitroyhdistettä 350 ml:ssa suhteessa 1:1 valmistettua metanolin ja THF:n seosta, käsiteltiin 3,5 g:lla 10-prosenttista palladioitua hiiltä, minkä jälkeen seosta vedytettiin 18 h olosuhteissa, joissa vedyn paine oli 310 kPa (45 psi). Liuos suodatettiin celiten läpi ja suodatinkakku pestiin metanolilla. Suodos konsentroitiin vakuumissa ja saadulle jäännökselle suoritettiin kromatografia 200 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden ensin dikloorimetaaniin valmistetulla 1-prosenttisella (v/v) metanolilla ja sitten dikloorimetaaniin valmistetulla 3-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 4,0 g (54 %) aniliinijohdannaista kellanvalkeana kiinteänä aineena. Korkeaerotteinen massaspektri: laskennallinen tulos yhdisteelle $C_8H_7FN_4$: 178,0655. Havaittu tulos: 178,0673.

3-fluori-1-(fenyylimetoksikarbonyyliamino)-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)bentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 4,0 g (22,5 mmol) edellä olevaa aniliinijohdannaista 50 ml:ssa asetonia, käsiteltiin 50 ml:lla kylläistä $NaHCO_3$-liuosta, minkä jälkeen seos jäähdytettiin 0 °C:een. Liuosta käsiteltiin 8,0 g:lla (6,78 ml, 47,26 mmol) bentsyylikloroformaattia. Liuosta lämmitettiin ympäristön lämpötilassa yhden tunnin ajan, minkä jälkeen se yhdistettiin 300 ml:aan vettä ja uutettin etyyliasetaatilla (2 x 300 ml). Orgaaninen kerros uutettiin 300 ml:lla vettä ja kuivattiin (Na_2SO_4). Kun materiaali oli väkevöity vakuumissa, saatiin beigenväristä kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen kloroformin ja heksaanin seoksesta, mistä saatiin 2,6 g (37 %) otsikon mukaista CBZ-johdannaista. Korkeaerotteinen massaspektri: laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{16}H_{13}FN_4O_2$: 312,1022. Havaittu tulos: 312,1033.

(S)-[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metanoli:

Liuosta, joka sisälsi 2,5 g (8,0 mmol) aikaisemmin valmistettua CBZ-johdannaista 115 ml:ssa THF:ää ja jota pidettiin -78 °C:ssa, käsiteltiin 8,8 ml:lla (1,0 M, 8,8 mmol) litium-bis(trimetyylisilyyli)amidia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 30 minuuttia. Liuosta käsiteltiin sitten 1,27 g:lla (1,25 ml, 8,8 mmol) (R)-(-)-glysidyylibutyraattia, minkä jälkeen sitä sekoitettiin -78 °C:ssa 15 minuuttia. Liuosta lämmitettiin tämän jälkeen ympäristön lämpötilassa 18 h. Seosta käsiteltiin 2 ml:lla kylläistä ammoniumkloridiliuosta, minkä jälkeen se laimennettiin 100 ml:lla vettä ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin puolikiinteää ainetta, joka trituroitiin kloroformilla, mistä saatiin lopputulokseksi 1,4 g (57 %) otsikon mukaista oksatsolidinonia. Korkeaerotteinen massaspektri: laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{12}H_{11}FN_4O_3$: 278,0815. Havaittu tulos: 278,0836.

(S)-[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyliatsidi:

Lietettä, joka sisälsi 1,0 g (3,6 mmol) aikaisemmin valmistettua oksatsolidinonia ja 548 mg (0,76 ml, 5,42 mmol) trietyyliamiinia 20 ml:ssa dikloorimetaania ja jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin 495 mg:lla (0,33 ml, 4,32 mmol) metaanisulfonyylikloridia. Liuosta lämmitettiin tämän jälkeen ympäristön lämpötilassa 2 h. Liuosta käsiteltiin sitten 20 ml:lla vettä ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin 1,0 g (75 %) mesylaattivälituottetta kullanruskeana kiinteänä aineena. Liuosta, joka sisälsi 1,34 g (3,6 mmol) tätä materiaalia ja 2,34 g (36 mmol) natriumatsidia 36 ml:ssa DMF:ää, lämmitettiin 70 °C:ssa 18 h. Liuos jäähdytettiin ja se laimennettiin 100 ml:lla etyyliasetaattia, minkä jälkeen se uutettiin vedellä (5 x 75 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin 1 g (88 %) otsikon mukaista atsidia kellanvalkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR-spektri ($CDCl_3$): δ 8,65, 8,13, 7,91, 7,83, 7,32, 4,85, 4,14, 3,92, 3,77, 3,63.

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 100 mg (0,36 mmol) kyseessä olevaa atsidia 3 ml:ssa pyridiiniä, käsiteltiin 50 mg:lla palladioitua kalsiumkarbonaattia, minkä jälkeen seosta vedytettiin 101 kPa:n (yhden atmosfäärin) paineessa 18 h. Liuosta käsiteltiin 0,2 ml:lla etikkahappoanhydridiä, minkä jälkeen sitä sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18 h. Liuotin poistettiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja uutettiin vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin vaalean beigenväristä kiinteää ainetta. Tälle materiaalille suoritettiin säteittäiskromatografia 2 mm:n levyllä eluoiden ensin dikloorimetaaniin valmistetulla 2-prosenttisella (v/v) metanolilla ja

sitten dikloorimetaaniin valmistetulla 4-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 62 mg (54 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. Korkeaerotteinen massaspektri: laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{14}H_{14}FN_5O_3$: 319,1018. Havaittu tulos: 319,1087.

Esimerkki 5: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-indol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

3-fluori-4-(1H-indol-1-yyli)nitrobentseeni:

Lietettä, joka sisälsi 334 mg (374 mg 60-prosenttista öljyyn valmistettua materiaalia, 9,35 mmol) natriumhydridiä 5 ml:ssa THF:ää, käsiteltiin liuoksella, joka sisälsi 1,0 g (8,5 mmol) indolia 5 ml:ssa THF:ää, minkä jälkeen seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 15 minuuttia. Liuosta käsiteltiin sitten 1,35 g:lla (8,5 mmol) 3,4-difluorinitrobentseeniä. Liuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 48 h, minkä jälkeen se väkevöitiin vakuumissa, mistä saatiin ruskeaa öljyä, joka liuotettiin etyyliasetaattiin ja pestiin vedellä. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin öljyä, jolle suoritettiin kromatografia 100 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden heksaaniin valmistetulla 20-prosenttisella (v/v) etyyliasetaatilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 1,1 g (51 %) otsikon mukaista yhdistettä keltaisena kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,23, 7,74, 7,40, 7,35, 7,30, 6,80.

3-fluori-4-(1H-indoli-1-yyli)-1-(fenyylimetoksikarbonyyliamino)bentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 1,0 g (3,9 mmol) aikaisemmin valmistettua nitroyhdistettä 5 ml:ssa THF:ää, käsiteltiin 200 mg:lla W-2-raneynikkeliä, minkä jälkeen seosta vedytettiin 101 kPa:n (yhden atmosfäärin) paineessa 18 h. Liuos suodatettiin celiten läpi ja suodatinkakku pestiin THF:llä. Suodos konsentroitiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin 10 ml:aan asetonia ja käsi-

teltiin 8,2 ml:lla kylläistä $NaHCO_3$-liuosta, minkä jälkeen seos jäähdytettiin 0 °C:een ja siihen lisättiin 699 mg (4,1 mmol) bentsyylikloroformaattia. Liuosta lämmitettiin ympäristön lämpötilassa 18 h, se laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin öljyä, jolle suoritettiin kromatografia 75 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden heksaaniin valmistetulla 50-prosenttisella (v/v) etyyliasetaatilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 1,03 g (71 %) otsikon mukaista yhdistettä keltaisena kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,69, 7,60, 7,40, 7,25, 7,15, 6,70.

(S)-[3-[3-fluori-4-(1H-indol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metanoli:

Liuosta, joka sisälsi 1,0 g (2,77 mmol) edellä olevaa CBZ-johdannaista 5 ml:ssa THF:ää ja jota pidettiin -78 °C:ssa, käsiteltiin 3,05 ml:lla (1,0 M, 3,05 mmol) THF:ään valmistettua litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 45 minuuttia. Liuosta käsiteltiin 440 mg:lla (0,43 ml, 3,05 mmol) (R)-(-)-glysidyylibutyraattia ja sekoitettiin sitten -78 °C:ssa 15 minuuttia, seosta lämmitettiin 0 °C:ssa 15 minuuttia ja sitä lämmitettiin lopuksi ympäristön lämpötilassa 18 h. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin puolikiinteää ainetta, jolle suoritettiin kromatografia 60 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 2-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 630 mg (70 %) otsikon mukaista yhdiste valkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,69, 7,50, 7,38, 7,25, 6,71, 4,80, 4,09, 3,79.

(S)-[3-[3-fluori-4-(1H-indol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyliatsidi:

Liuosta, joka sisälsi 484 mg (1,2 mmol) edellä olevaa mesylaattia 10 ml:ssa DMF:ää, käsiteltiin 390 mg:lla (6 mmol) natriumatsidia, minkä jälkeen seosta kuumennettiin 90 °C:ssa 18 h. Liuos jäähdytettiin ja se laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin 336 mg (80 %) otsikon mukaista atsidia hartsina, joka oli riittävän puhdasta jatkotoimenpiteissä käytettäväksi. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,72, 7,68, 7,51, 7,37, 7,20, 6,71, 4,85, 4,13, 3,91, 3,77, 3,62.

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-indol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 336 mg (0,96 mmol) edellä olevaa atsidia 5 ml:ssa etyyliasetaattia, käsiteltiin 150 mg:lla 10-prosenttista palladioitua hiiltä, minkä jälkeen seosta vedytettiin 101 kPa:n (yhden atmosfäärin) paineessa 18 h. Liuos suodatettiin celiten läpi ja suodatinkakku pestiin etyyliasetaatilla. Suodos konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin vaaleanruskeaa öljyä, joka liuotettiin 2 ml:aan pyridiiniä, ja seosta käsiteltiin 0,2 ml:lla etikkahappoanhydridiä, minkä jälkeen seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 60 h. Liuos konsentroitiin voimakkaassa vakuumissa ja jäännös liuotettiin kloroformiin ja uutettiin vedellä. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin hartsia, jolle suoritettiin säteittäiskromatografia 4 mm:n chromatotron-levyllä eluoiden ensin dikloorimetaaniin valmistetulla 1,5-prosenttisella (v/v) metanolilla ja sitten dikloorimetaaniin valmistetulla 2,5-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 277 mg (81 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,70, 7,51, 7,33, 7,20, 6,71, 6,11, 4,84, 4,12, 3,87, 3,70, 2,06.

Esimerkki 6: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

3-fluori-1-nitro-4-(1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)bentseeni:

Lietettä, joka sisälsi kaliumdivetyfosfaattia, 38,0 g (0,218 mol) ja 1H-1,2,3-triatsolia, 7,53 g (6,3 ml, 0,109 mol) 325 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, käsiteltiin 3,4-difluori-nitrobentseenillä, jonka määrä oli 17,3 g (12,1 ml, 0,109 mol) ja jota lisättiin seokseen pisaroittain, kuumentamalla seosta 90 °C:ssa 18 h. Seos jäähdytettiin huoneenlämpöön, se laimennettiin vedellä (500 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 50 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin vaaleankeltaista kiinteää ainetta. Tälle materiaalille suoritettiin kromatografia 600 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden metyleenikloridilla, 1-prosenttisen (v:v) metanolin ja metyleenikloridin seoksella, 2-prosenttisen (v:v) metanolin ja metyleenikloridin seoksella ja 5-prosenttisen (v:v) metanolin ja metyleenikloridin seoksella, mistä saatiin 11,38 g (50 %) 3-fluori-1-nitro-4-(1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)bentseeniä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, jonka sp = 123 - 124,5 °C, sekä 9,66 g (43 %) 3-fluori-1-nitro-4-(2H-1,2,3-triatsol-2-yyli)bentseeni-regioisomeeriä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, jonka sp. oli 137 - 139 °C.

3-fluori-1-(fenyylimetoksikarbonyyliamino)-4-(1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)bentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 5,0 g (24,0 mmol) edellä olevaa yhdistettä 400 ml:ssa suhteessa 1 : 1 valmistettua metanolin ja THF:n seosta, käsiteltiin 3 g:lla W-2-raneynikkeliä. Seosta vedytettiin Parr'in ravistelijassa 18 h olosuhteissa, joissa vedyn paien oli 310 kPa (45 psi), minkä jälkeen seos suodatettiin celiten läpi ja suodatinkakku pestiin metanolilla. Kun materiaali oli väkevöity vakuumissa, saatiin valkeaa kiinteää ainetta, joka liuotettiin 500 ml:aan vedetöntä THF:ää, seos

jäähdytettiin -20 °C:een ja sitä käsiteltiin natriumvetykarbonaatilla, jota oli 4,0 g (48,0 mmol), ja bentsyylikloroformaatilla, jota oli 4,9 g (4,3 ml, 28,8 mmol). Kun seosta oli sekoitettu 72 h sen saadessa lämmetä vähitellen huoneenlämpöön, liuotin poistettiin alipaineessa ja tulokseksi saatu öljy liuotettiin 200 ml:aan etyyliasetaattia. Seos uutettiin vedellä (3 x 50 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin keltaista kiinteää ainetta. Tälle materiaalille suoritettiin kromatografia 400 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden metyleenikloridilla, 1-prosenttisen (v:v) metanolin ja metyleenikloridin sekä 2-prosenttisen (v:v) metanolin ja metyleenikloridin seoksilla, mistä saatiin 6,18 g (82 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 121 - 122 °C.

(R)-[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metanoli:

Liuosta, joka sisälsi 2,0 g (6,4 mmol) edellä olevaa yhdistettä 100 ml:ssa vedetöntä THF:ää ja jota pidettiin -78 °C:ssa, käsiteltiin 6,7 ml:lla (1,0 M, 6,7 mmol) THF:ään valmistettua litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 30 minuuttia. Seosta käsiteltiin 960 mg:lla (6,7 mmol) R-(-)-glysidyylibutyraattia, minkä jälkeen se lämmitettiin 0 °C:een antaen sen lämmetä vähitellen huoneenlämpöön. Reaktio lopetettiin 18 h kuluttua kylläisellä vesipitoisella ammoniumkloridilla (30 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 30 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin keltaista öljymäistä kiinteää ainetta. Puhdistamaton materiaali kiteytettiin uudelleen kiehuvasta metanolin ja etyyliasetaatin seoksesta, jonka seossuhde oli 2 : 1, mistä saatiin 1,10 g (62 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 179 - 180,5 °C.

(R)-[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyliatsidi:

Lietettä, joka sisälsi 1,35 g (4,85 mmol) edellä olevaa yhdistettä ja 859 mg (1,18 ml, 8,49 mmol) trietyyliamiinia 60 ml:ssa dikloorimetaania ja jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin 695 mg:lla (0,47 ml, 6,07 mmol) metaanisulfonyylikloridia, minkä jälkeen seoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan 1 h kuluessa. Tämän jälkeen seos jäähdytettiin 0 °C:een, sitä käsiteltiin trietyyliamiinilla, jota oli 859 mg (8,49 mmol), ja metaanisulfonyylikloridilla, jota oli 695 mg (6,07 mmol). Seos uutettiin 5 minuutin kuluttua vedellä (3 x 20 ml), kylläisellä vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla (2 x 20 ml) ja kylläisellä vesipitoisella natriumkloridilla (1 x 20 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin 1,89 g vastaavaa mesylaattia vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, joka liuotettiin 90 ml:aan DMF:ää ja jota käsiteltiin 4,73 g:lla (72,8 mmol) natriumatsidia ja seosta lämmitettiin 60 °C:ssa 18 h. Seos jäähdytettiin 0 °C:een ja se laimennettiin vedellä (200 ml). Seos uutettiin etyylieetterin ja etyyliasetaatin seoksella, jonka seossuhde oli 1 : 1 (5 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset uutettiin sitten vedellä (4 x 50 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin 1,48 g (noin 100 %) otsikon mukaista atsidia kellanvalkeana kiinteänä aineena, joka oli riittävän puhdasta jatkotoimenpiteissä käytettäväksi. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,09, 7,98, 7,87, 7,29, 4,86, 4,16, 3,94, 3,70.

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 300 mg (0,99 mmol) edellä olevaa atsidia 12 ml:ssa THF:ää, käsiteltiin 750 mg:lla W-2-raneynikkeliä. Seosta vedytettiin vallitsevassa ilmanpaineessa 18 h. Seosta käsiteltiin 783 mg:lla (0,80 ml, 9,9 mmol) pyridiiniä ja 505 mg:lla (0,47 ml, 4,9 mmol) etikkahappoanhydridiä, minkä

jälkeen sitä sekoitettiin 2 h. Seos suodatettiin celiten läpi ja suodatinkakku pestiin etyyliasetaatilla. Suodos uutettiin vedellä (3 x 30 ml) ja kylläisellä vesipitoisella natriumkloridilla (1 x 20 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin kellanvalkeaa kiinteää ainetta. Puhdistamaton materiaali kiteytettiin uudelleen kiehuvasta, suhteessa 10 : 1 valmistetusta etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta, mistä saatiin 210 mg (66 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 193 - 194 °C.

Esimerkki 7:

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-2,2-diklooriasetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 275 mg (0,91 mmol) (R)-[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]-metyyliatsidia (tämä oli peräisin esimerkistä 6) 15 ml:ssa THF:ää, käsiteltiin 1,5 g:lla W-2-raneynikkeliä ja vedytettiin vallitsevassa ilmanpaineessa. Seos suodatettiin 18 tunnin kuluttua celiten läpi ja suodatinkakku pestiin metanolilla. Suodos konsentroitiin vakuumissa ja tulokseksi saatu öljy lietettiin 15 ml:aan metyleenikloridia, jäähdytettiin 0 °C:een ja käsiteltiin 138 mg:lla (0,19 ml, 1,36 mmol) trietyyliamiinia ja 161 mg:lla (0,11 ml, 1,09 mmol) diklooriasetyylikloridia. Kun seosta oli sekoitettu ympäristön lämpötilassa 24 h, se laimennettiin metyleenikloridilla ja uutettiin vedellä (3 x 20 ml) ja kylläisellä vesipitoisella natriumkloridilla (1 x 20 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin kellanvalkeaa kiinteää ainetta. Puhdistamattomalle materiaalille suoritettiin säteittäiskromatografia 4 mm chromatotron-levyllä eluoiden dikloorimetaanilla ja 2-prosenttisen (v/v) metanolin ja dikloorimetaanin seoksella. Näillä toimenpiteillä saatiin 182 mg (52 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 195 - 198 °C, hajoaminen.

Esimerkki 8: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(2H-1,2,3-triatsol-2-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

3-fluori-1-(fenyylimetoksikarbonyyliamino)-4-(2H-1,2,3-triatsol-2-yyli)bentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 6,0 g (28,82 mmol) 3-fluori-1-nitro-4-(2H-1,2,3-triatsol-2-yyli)bentseeniä 150 ml:ssa etyyliasetaattia ja 25 ml:ssa metanolia, käsiteltiin 750 mg:lla W-2-raney-nikkeliä. Seosta vedytettiin 24 h Parr'in ravistelijalla olosuhteissa, joissa vedyn paine oli 310 kPa (45 psi). Seos suodatettiin celiten läpi ja suodos konsentroitiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin 150 ml:aan asetonia, käsiteltiin 72 ml:lla kylläistä natriumvetykarbonaattiliuosta, minkä jälkeen se jäähdytettiin 0 °C:een. Seosta käsiteltiin 6,15 g:lla (5,14 ml, 36,08 mmol) bentsyylikloroformaattia, minkä jälkeen sitä sekoitettiin 0 °C:ssa yhden tunnin ajan ja lämmitettiin sitten ympäristön lämpötilassa 3 h. Seos laimennettiin 500 ml:lla vettä ja 400 ml:lla etyyliasetaattia. Vesipitoinen faasi pestiin 250 ml:lla etyyliasetaattia ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset uutettiin 300 ml:lla kylläistä NaCl-liuosta. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin meripihkanväristä öljyä, joka kiteytettiin uudelleen kuumasta klorformin ja heksaanin seoksesta, mistä saatiin 7,52 g (84 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 99,5 - 101 °C.

(R)-[3-[3-fluori-4-(2H-1,2,3-triatsol-2-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metanoli:

Liuosta, joka sisälsi 1,0 g (3,20 mmol) edellä olevaa yhdistettä 45 ml:ssa THF:ää ja jota pidettiin -78 °C:ssa, käsiteltiin 3,52 ml:lla (1,0 M, 3,52 mmol) THF:ään valmistettua litiumbis-(trimetyylisilyyli)amidia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 30 minuuttia. Liuosta käsiteltiin 508 mg:lla (0,50 ml, 3,52 mmol) (R)-(-)-glysidyylibutyraattia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 0 °C:ssa

30 minuuttia ja tämän jälkeen ympäristön lämpötilassa 18 h. Seos laimennettiin 75 ml:lla etyyliasetaattia ja uutettiin vedellä (2 x 75 ml) ja kylläisellä NaCl-liuoksella (75 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin meripihkanväristä öljyä, joka liuotettiin 75 ml:aan metanolia ja käsiteltiin 1,0 g:lla K_2CO_3:a, minkä jälkeen seosta sekoitettin 2 h. Seos suodatettiin ja konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin meripihkanväristä öljyä, jolle suoritettiin kromatografia 50 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 3-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 446 (50 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 159 - 151 °C.

(R)-[3-[3-fluori-4-(2H-1,2,3-triatsol-2-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyliatsidi:

Liuosta, joka sisälsi 350 mg (1,26 mmol) edellä olevaa alkoholia ja 2 ml trietyyliamiinia 8 ml:ssa dikloorimetaania ja jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin 362 mg:lla (1,64 mmol) nosyylikloridia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia ja sitä lämmitettiin ympäristön lämpötilassa 1 h. Seos laimennettiin 50 ml:lla dikloorimetaania ja se uutettiin vedellä (215,8 g x 50 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin 540 mg (92 %) vastaavaa nosylaattia, joka liuotettiin 12 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia ja käsiteltiin 2 g:lla natriumatsidia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 48 h. Liuos laimennettiin 125 ml:lla etyyliasetaattia ja uutettiin vedellä (5 x 50 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin keltaista kiinteää ainetta, jolle suoritettiin kromatografia 50 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden ensin dikloorimetaanilla ja sitten dikloorimetaaniin valmistetulla 5-prosenttisella (v/v) asetonilla. Näiden toimenpiteiden avulla saatiin 333 mg (94 %) otsikon mukaista atsidia väriltään kellahtavana kiin-

teänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,87, 7,70, 7,38, 4,84, 4,13, 3,91, 3,75, 3,63.

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(2H-1,2,3-triatsol-2-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi edellä olevaa atsidia 50 ml:ssa etyyliasetaattia, käsiteltiin 500 mg:lla W-2-raneynikkeliä, minkä jälkeen seosta vedytettiin 18 h Parr'in ravistelijalla olosuhteissa, joissa vedyn paine oli 200 kPa (30 psi). Seos suodatettiin celiten läpi ja suodos konsentroitiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin 8 ml:aan pyridiiniä ja käsiteltiin 4 ml:lla etikkahappoanhydridiä, minkä jälkeen seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 24 h. Liuottimet poistettiin voimakkaassa vakuumissa [27 Pa (0,2 mm Hg)] ja jäännös liuotettiin 75 ml:aan etyyliasetaattia ja uutettiin vedellä (2 x 50 ml) ja kylläisellä NaCl-liuoksella (50 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin meripihkanväristä öljyä, jolle suoritettiin säteittäiskromatografia 4 mm:n chromatotron-levyllä eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 4-prosenttisella (v/v) metanolilla. Saatu materiaali kiteytettiin uudelleen kuumasta kloroformin ja heksaanin seoksesta, mistä saatiin 164 mg (47 %) otsikon mukaista yhdistettä. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,87, 7,82, 7,70, 7,32, 6,21, 4,83, 4,10, 3,84, 3,68, 2,03.

Esimerkki 9:

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(3-merkapto-4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

4-(N-bentsyyliamino)-3-fluorinitrobentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 23,9 g (16,9 ml, 0,15 mol) 3,4-difluorinitrobentseeniä ja 29,1 g (39,2 ml, 0,23 mol) N,N-di-isopropyylietyyliamiinia 285 ml:ssa asetonitriiliä, käsiteltiin 19,3 g:lla (19,7 ml, 0,18 mol) bentsyyliamiinia, minkä jälkeen

seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 5 h. Seos konsentroitiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin 200 ml:aan etyyliasetaattia, minkä jälkeen se uutettin vedellä (3 x 50 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin keltaista kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen kuumasta etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta, mistä saatiin 32,25 g (87 %) otsikon mukaista yhdistettä kelta-oranssinvärisinä neulamaisina kiteinä, joiden sp. oli 97,5 - 99 °C.

4-(N-bentsyylibentsyylioksikarbonyyliamino)-1-(bentsyylioksikarbonyyliamino)-3-fluoribentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 14,25 g (0,058 mol) edellä olevaa yhdistettä 800 ml:ssa THF:ää, käsiteltiin 1,0 g:lla 5-prosenttista platinoitua hiiltä, minkä jälkeen seosta vedytettiin 18 h Parr'in ravistelijalla olosuhteissa, joissa vedyn paine oli 210 kPa (30 psi). Seos suodatettiin celiten läpi ja suodatinkakku pestiin etyyliasetaatilla. Suodos konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin öljymäinen jäännös, joka liuotettiin 1,0 l:aan THF:ää ja käsiteltiin 15,8 g:lla (16,5 ml, 0,13 mol) N,N-dimetyylianiliinia. Liuos jäähdytettiin 0 °C:een ja siihen lisättiin pisaroittain 3 minuutin aikana 21,72 g (18,18 ml, 0,127 mol) bentsyylikloroformaattia. Liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia ja sen annettiin sitten lämmetä vähitellen ympäristön lämpötilaan, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 23 h. Liuos konsentroitiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin 1 l:aan etyyliasetaattia. Seos pestiin 80 ml:lla kylmää 1 N HCl-liuosta, 80 ml:lla vettä ja 80 ml:lla kylläistä $NaHCO_3$-liuosta. Liuos kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin öljyä, jolle suoritettiin kromatografia 500 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden heksaaniin valmistetulla 10 - 15-prosenttisella (v/v) etyyliasetaatilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 12,42 g (44 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 101 - 102,5 °C.

(R)-[3-[3-fluori-4-(N-bentsyylibentsyylioksikarbonyyliamino)-fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metanoli:

Liuosta, joka sisälsi 12,42 g (0,026 mol) edellä olevaa yhdistettä 375 ml:ssa THF:ää -78 °C:ssa, käsiteltiin 16,7 ml:lla (1,6 M, 0,027 mol) heksaaniseokseen valmistettua n-butyylilitiumia, jota lisättiin pisaroittain 6 minuutin aikana, minkä jälkeen seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 30 minuuttia. Liuosta käsiteltiin sitten 4,6 g:lla (4,5 ml, 0,032 mol) (R)-(-)-glysidyylibutyraattia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin -78 °C:ssa yhden tunnin ajan ja sitä lämmitettiin ympäristön lämpötilassa 20 h. Liuosta käsiteltiin 25 ml:lla kylläistä ammoniumkloridiliuosta, minkä jälkeen siihen lisättiin 25 ml vettä ja 300 ml etyyliasetaattia. Vesipitoinen faasi uutettiin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin vakuumissa. Saadulle öljylle suoritettiin kromatografia 400 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 1-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 7,56 g (66 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,48, 7,25, 7,07, 6,95, 5,15, 4,18, 4,67, 3,91, 3,69.

(S)-N-[3-[3-fluori-4-(N-bentsyylibentsyylioksikarbonyyliamino)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyliasetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 8,23 g (18,3 mmol) edellä olevaa yhdistettä ja 3,24 g (4,5 ml, 32,0 mmol) trietyyliamiinia 107 ml:ssa dikloorimetaania ja jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin 5,47 g:lla nosyylikloridia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 4 h. Seos laimennettiin dikloorimetaanilla ja uutettiin vedellä (2 x). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin keltaista vaahtoa, joka liuotettiin 58 ml:aan isopropyylialkoholia, 93 ml:aan asetonitriiliä ja 116 ml:aan ammoniumhydroksidia, minkä jälkeen seosta lämmitettiin 40 °C:ssa 18 h. Seos jäähdytettiin, laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä (3 x) ja

kylläisellä NaCl-liuoksella. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin keltaista vaahtoa, joka liuotettiin 200 ml:aan etyyliasetaattia ja seosta käsiteltiin 4,67 g:lla (4,3 ml, 45,75 mmol) pyridiiniä ja 7,24 g:lla (7,4 ml, 91,5 mmol) etikkahappoanhydridiä. Liuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18 h, minkä jälkeen se uutettiin vedellä (3 x) ja kylläisellä NaCl-liuoksella. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin meripihkanväristä vaahtoa, jolle suoritettiin kromatografia 450 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 1-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 7,04 g (78 %) otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena jäykkänä vaahtona. Korkeaerotteinen massaspektri (EI): laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{27}H_{26}FN_3O_5$: 491,1856. Havaittu tulos: 491,1860.

(S)-N-[3-[3-fluori-4-aminofenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]-metyyliasetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 5,6 g (11,4 mmol) edellä olevaa yhdistettä 200 ml:ssa etanolia, käsiteltiin 200 mg:lla 10-prosenttista palladioitua hiiltä, minkä jälkeen seosta vedytettiin 24 h Parr'in ravistelijalla olosuhteissa, joissa vedyn paine oli 310 kPa (45 psi). Seos suodatettiin celiten läpi ja suodatinkakku pestiin metanolilla. Suodos konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin kellanvalkeaa kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen kuumasta etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta, mistä saatiin 2,81 g (92 %) otsikon mukaista yhdistettä kellanvalkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR (DMSO) δ 8,20, 7,29, 6,95, 6,76, 5,00, 4,65, 4,00, 3,63, 3,37, 1,83.

(S)-N-[3-[3-fluori-4-isotiosyaanifenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyliasetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 960 mg (4,12 mmol) 1,1'-tiokarbonyylidi-2(1H)-pyridonia 30 ml:ssa dikloorimetaania ja jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin 1,0 g:n suuruisella yhdellä erällä (3,74 mmol) edellä olevaa yhdistettä. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 2,5 h, minkä jälkeen sitä lämmitettiin ympäristön lämpötilassa 2 h. Seos konsentroitiin vakuumissa ja saatu kiinteä aine trituroitiin 15 ml:lla vettä. Tuote otettiin talteen suodattamalla ja pestiin pienellä määrällä vettä, minkä jälkeen se kuivattiin yön yli vakuumilämpökaapissa. Näillä toimenpiteillä saatiin 1,09 g (94 %) otsikon mukaista yhdiste valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 172,5 - 176 °C.

(S)-N-[3-[3-fluori-4-[3-merkapto-4H-1,2,4-triatsol-4-yyli]-fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyliasetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 1,11 g (3,59 mmol) edellä olevaa yhdistettä 26 ml:ssa THF:ää, käsiteltiin 230 mg:lla (3,77 mmol) muurahaishappohydratsidia, minkä jälkeen seosta lämmitettiin 70 °C:ssa 3,5 h. Seos jäähdytettiin ja saostuma otettiin talteen suodattamalla ja pestiin etyyliasetaatilla. Kiinteä aine kuivattiin vakuumilämpökaapissa 60 °C:ssa, mistä saatiin 1,2 g kiinteää ainetta. 100 mg (0,27 mmol) tätä materiaalia suspentoitiin 2 ml:aan vettä ja seosta käsiteltiin 0,28 ml:lla (0,97 M, 0,27 mmol) KOH-liuosta, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 45 minuuttia. Liuosta käsiteltiin sitten 0,28 ml:lla (1,0 N, 0,28 mmol) HCl-liuosta. Saostuma otettiin talteen suodattamalla ja pestiin pienellä määrällä 1 N HCl-liuosta. Kiinteä aine kuivattiin vakuumilämpökaapissa ympäristön lämpötilassa. Näillä toimenpiteillä saatiin 83 mg otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 269 - 271 °C.

Esimerkki 10: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(3-metyylitio-4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-asetamidi:

Suspensio, joka sisälsi 200 mg (0,57 mmol) esimerkin 9 mukaista yhdistettä ja 121 mg (53 ml, 0,85 mmol) metyylijodidia 5 ml:ssa metanolia, käsiteltiin 53 mg:lla (0,63 mmol) kiinteää natriumvetykarbonaattia. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 23 h ja saostunut kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja suodatinkakku pestiin metanolilla. Suodos konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin hartsia, jolle suoritettiin kromatografia 25 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden 5-prosenttisella (v/v) metanolilla ja dikloorimetaaniin valmistetulla 0,5-prosenttisella (v/v) ammoniumhydroksidilla. Näillä toimenpiteillä saatiin valkeaa kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen metanolista, mistä saatiin 128 mg (61 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 188,5 - 190,5 °C.

Esimerkki 11: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

330 mg (0,938 mmol) esimerkin 9 mukaista merkaptaania lisättiin 0,6 ml:aan 20-prosenttista typpihappoliuosta, minkä jälkeen seosta lämmitettiin höyryhauteella noin 1 minuutin ajan. Tämän ajan kuluttua umpeen seokseen lisättiin uusi 0,6 ml:n erä 20-prosenttista typpihappoa, minkä jälkeen seosta lämmitettiin höyryhauteella 6 - 7 minuuttia, jossa vaiheessa kaikki kiinteät aineet olivat liueenneet. Seos jäähdytettiin 0 °C:een ja sen pH säädettiin arvoon 9 lisäämällä siihen ammoniumhydroksidiliuosta. Seos konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin ruskeaa hartsimaista öljyä, jolle suoritettiin kromatografia 25 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden 5-prosenttisella (v/v) metanolilla ja dikloorimetaaniin valmistetulla 0,5-prosenttisella (v/v) ammoniumhydroksidilla, mistä saatiin kiinteää ainetta, joka kitey-

tettiin uudelleen asetonitriilistä, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 204,5 - 206 °C.

Esimerkki 12: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-pyrrol-1-yyli-3-karboksaldehydi)fenyyli]-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 2,0 g (7,5 mmol) esimerkin 9 mukaista aniliinijohdannaista ja 1,68 g (10,5 mmol) 2,5-dimetoksi-3-tetrahydrofuraanikarboksaldehydiä 55 ml:ssa jääetikkaa, lämmitettiin palautusjäähdyttäen 2 h. Liuos jäähdytettiin ja liuotin poistettiin voimakkaassa vakuumissa, ja viimeisten jäljellä olevien etikkahappomäärien poistamiseksi jäännöstä käsiteltiin atseotrooppisesti tolueenin kanssa. Jäännökselle suoritettiin kromatografia 300 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden ensin dikloorimetaanilla ja sitten dikloorimetaaniin valmistetulla 1 - 3-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 2,21 g otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena amorfisena kiinteänä aineena. Korkeaerotteinen massaspektri: laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{17}H_{16}FN_3O_4$: 345,1125. Havaittu tulos: 345,1129.

Esimerkki 13: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(3-hydroksimetyyli-1H-pyrrol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 125 mg (0,36 mmol) edellä olevaa yhdistettä 4 ml:ssa metanolia ja 2 ml:ssa dikloorimetaania ja jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin 7 mg:lla (0,18 mmol) natriumboorihydridiä. Liuoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan 4 h aikana, minkä jälkeen se laimennettin 30 ml:lla dikloorimetaania ja uutettiin vedellä. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin valkeaa kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin, metanolin ja heksaanin seoksesta. Näillä toimenpiteillä saatiin 106 mg (84 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. Korkeaerotteinen massaspektri (EI): laskennal-

linen tulos yhdisteelle $C_{17}H_{18}FN_3O_4$: 347,1281. Havaittu tulos: 347,1274.

Esimerkki 14: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(3-karbometoksi-1H-pyrrol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 220 mg (0,64 mmol) esimerkin 12 mukaista yhdistettä 10 ml:ssa asetonitriilin ja metanolin seosta, jonka seossuhde oli 1 : 1, käsiteltiin 164 mg:lla (0,64 mmol) natriumsyanidia, 1,15 g:lla (13,2 mmol) aktivoitua mangaanidioksidia ja 60 mg:lla (58 µl, 1,0 mmol) jääetikkaa. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 36 h, missä vaiheessa seokseen lissättiin 550 mg (6,32 mmol) aktivoitua mangaanidioksidia ja 60 mg (58 µl, 1,0 mmol) jääetikkaa. Liuosta sekoitettiin vielä 24 h ja se suodatettiin celiten läpi ja suodatinkakku pestiin metanolilla. Suodos konsentroitiin vakuumissa, laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä (3 x). Orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin vaaleanpunaista kiinteää ainetta. Tälle materiaalille suoritettiin säteittäiskromatografia 2 mm:n chromatotron-levyllä eluoiden ensin dikloorimetaanilla ja sitten dikloorimetaaniin valmistetulla 1 - 2-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 170 mg (71 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. Alkuaineanalyysi: laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{18}H_{18}FN_3O_5$: C, 57,60; H, 4,83; N, 11,20. Havaittu tulos : C, 57,29; H, 5,19; N, 11,07.

Esimerkki 15: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-pyrrol-1-yyli-3-karboksaldehydi)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidimetoksiimi:

Liuosta, joka sisälsi 150 mg (0,43 mmol) esimerkin 12 mukaista yhdistettä 5 ml:ssa metanolin ja dikloorimetaanin seosta, jonka seossuhde oli 1 : 1, käsiteltiin 44 mg:lla (0,52 mmol) metoksyyliamiinihydrokloridia ja 36 mg:lla (0,26 mmol) kaliumkarbonaattia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 18 h ympäris-

tön lämpötilassa. Seos laimennettiin dikloorimetaanilla ja se uutettiin vedellä (3 x). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin punaruskeaa kiinteää ainetta. Tälle materiaalille suoritettiin säteittäiskromatografia 2 mm:n chromatotron-levyllä eluoiden ensin dikloorimetaanilla ja sitten dikloorimetaaniin valmistetulla 1 - 2-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 101 mg (63 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, joka oli E- ja Z-kaksoissidosstereoisomeerien seos. Korkeaerotteinen massaspektri (EI): laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{18}H_{19}FN_4O_4$: 374,1390. Havaittu tulos: 374,1390.

Esimerkki 16: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(3-(hydroksi-iminometyyli)-1H-pyrrol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 150 mg (0,43 mmol) esimerkin 12 mukaista aldehydiä ja 36 mg (0,26 mmol) kaliumkarbonaattia 10 ml:ssa metanolin ja dikloorimetaanin seosta, jonka seossuhde oli 1 : 1, käsiteltiin 36 mg:lla (0,52 mmol) hydroksyyliamiinihydrokloridia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 48 h. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla, uutettiin vedellä (3 x), kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin kellanvalkeaa kiinteää ainetta. Tälle materiaalille suoritettiin säteittäiskromatografia 2 mm:n chromatotron-levyllä eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 2 - 4-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 90 mg (58 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR (DMSO) δ 11,07, 10,5, 8,24, 8,01, 7,85, 7,70, 7,62, 7,40, 7,30, 7,14, 6,63, 6,48, 4,75, 4,16, 3,77, 3,42, 1,83.

Esimerkki 17: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-asetyyli-1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

(S)-N-[[3-[4-atsido-3-fluorifenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 4,0 g (14,96 mmol) esimerkistä 9 peräisin olevaa (S)-N-[3-[3-fluori-4-aminofenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyliasetamidia 40 ml:ssa 6 N HCl-liuosta ja jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin annoksittain 4,12 g:lla (59,84 mmol) natriumnitriittiä, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 2 h. Seosta käsiteltiin tämän jälkeen useilla annoksilla liuosta, joka sisälsi 1,94 g (29,92 mmol) natriumatsidia ja 24,52 g (0,30 mol) natriumasetaattia 50 ml:ssa vettä. Kun kaikki annokset oli lisätty, liuos uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin 4,1 g (93 %) otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, joka oli riittävän puhdasta jatkotoimenpiteissä käytettäväksi. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,22, 7,59, 7,33, 4,72, 4,10, 3,72, 3,40, 1,90.

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-asetyyli-1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 500 mg (1,7 mmol) edellä olevaa atsidia 25 ml:ssa bentseeniä, käsiteltiin 347 mg:lla (5,1 mmol) 3-butyn-2-onia, minkä jälkeen seosta lämmitettiin palautusjäähdyttäen 18 h. Seos jäähdytettiin ja 407 mg (66 %) otsikon mukaista yhdistettä eristettiin suodattamalla reaktioseos. Korkeaerotteinen massaspektri (EI): laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{16}H_{16}FN_5O_4$: 361,1186. Havaittu tulos: 361,1183.

Esimerkki 18: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-(1-hydroksietyyli)-1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 150 mg (0,40 mmol) esimerkin 17 mukaista yhdistettä 10 ml:ssa THF:n ja metanolin seosta, jonka seossuhde oli 1 : 1, käsiteltiin 15 mg:lla (0,4 mmol) natriumboorihydridiä, minkä jälkeen seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18 h. Seos konsentroitiin vakuumissa, liuotettiin metanolin ja trikloorimetaanin seokseen, jonka seossuhde oli 1 : 1, ja seos suodatettiin. Suodos konsentroitiin vakuumissa ja jäännökselle suoritettiin säteittäiskromatografia 2 mm:n chromatotron-levyllä. Näillä toimenpiteillä saatiin 120 mg (80 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. Massaspektri (EI): M/z 363, 291, 276, 232, 217, 207, 191, 179, 163, 148, 135, 123, 85, 56.

Esimerkki 19: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-(1-hydroksi-iminometyyli)-1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 150 mg (0,40 mmol) esimerkin 17 mukaista yhdistettä 10 ml:ssa THF:n ja metanolin seosta, jonka seossuhde oli 1 : 1, käsiteltiin 66 mg:lla (0,96 mmol) hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 66 mg:lla (0,48 mmol) kaliumkarbonaattia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 8 h ja sitä lämmitettiin sitten palautusjäähdyttäen 2 h. Seos konsentroitiin vakuumissa ja jäännökselle suoritettiin säteittäiskromatografia 2 mm:n chromatotron-levyllä eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 5-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 30 mg (20 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. Massaspektri (EI): m/z 376, 332, 318, 287, 274, 245, 220, 202, 187, 175, 163, 149, 139, 82, 56.

Esimerkki 20: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-karbometoksi-1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 1,0 g (3,4 mmol) esimerkin 17 mukaista atsidia 50 ml:ssa bentseeniä, käsiteltiin 573 mg:lla (6,8 mmol) metyylipropiolaattia, minkä jälkeen seosta lämmitettiin palautusjäähdyttäen 24 h. Seos jäähdytettiin ja tuote eristettiin suodattamalla reaktioseos. Näillä toimenpiteillä saatiin 880 mg otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. Korkeaerotteinen massaspektri (EI): laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{16}H_{16}FN_5O_5$: 377,1135. Havaittu tulos: 377,1131.

Esimerkki 21: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,3-triatsol-1-yyli-4-karboksaldehydi)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]-metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 1,70 g (5,8 mmol) esimerkin 17 mukaista atsidia 50 ml:ssa bentseeniä, käsiteltiin 4,46 g:lla (34,8 mmol) 1,1-dietoksi-2-propyyniä, minkä jälkeen seosta lämmitettiin palautusjäähdyttäen 18 h. Liuosta käsiteltiin 1,0 g:lla (7,80 mmol) 1,1-dietoksi-2-propyyniä, minkä jälkeen seosta lämmitettiin palautusjäähdyttäen vielä 3 h. Liuos jäähdytettiin ja konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin öljyä, jolle suoritettiin kromatografia 200 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 2 - 3-prosenttisella (v/v) metanolilla, mistä saatiin 2,0 g (80 %) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-(dietoksimetyyli)-1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidia ja (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(5-(dietoksimetyyli)-1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidia isomeerien seoksena, jota ei voitu erottaa komponenteikseen. Tästä materiaalista liuotettiin 410 mg (0,973 mmol) 10 ml:aan THF:ää ja seosta käsiteltiin 1 ml:lla 1N HCl-liuosta, minkä jälkeen seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 48 h, ja sitä lämmitettiin sitten

palautusjäähdyttäen yhden tunnin ajan. Seos liuotettiin etyyliasetaattiin ja uutettiin vedellä. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin öljyä, jolle suoritettiin säteittäiskromatografia 2 mm:n chromatotron-levyllä eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 7-prosenttisella (v/v) metanolilla. Kromatografisesta käsittelystä saatu vähemmän polaarinen fraktio [110 mg (33 %)] osoittautui otsikon mukaiseksi yhdisteeksi, joka eristettiin valkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,60, 7,99, 7,85, 7,36, 6,1, 4,86, 4,12, 3,89, 3,72, 2,04.

Esimerkki 22: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-hydroksimetyyli-1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Metyyli-3-pyratsolikarboksylaattihydrokloridi:

10 ml:aa metanolia, jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin pisaroittain 1 ml:lla asetyylikloridia, minkä jälkeen seokseen lisättiin 2,0 g (17,84 mmol) 4-pyratsolikarboksyylihappoa, ja seosta lämmitettiin sitten palautusjäähdyttäen 18 h. Liuos jäähdytettiin ja se konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin 2,6 g (90 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ 8,25, 3,86.

4-(4-karbometoksi-1H-pyratsol-1-yyli)-3-fluori-1-nitrobentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 2,9 g (17,84 mmol) edellä olevaa yhdistettä ja 4,93 g (35,68 mmol) kaliumkarbonaattia 85 ml:ssa DMSO:ta, käsiteltiin 2,83 g:lla (17,84 mmol) 3,4-difluorinitrobentseeniä. Liuosta lämmitettiin 90 °C:ssa 16 h, minkä jkälkeen se jäähdytettiin, laimennettiin kloroformilla ja uutettiin vedellä (5 x). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin 4,17 g (88 %) otsikon mukaista yhdistettä kellanvalkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,65, 8,28, 8,20, 3,91.

4-(4-karbometoksi-1H-pyratsol-1-yyli)-3-fluori-1-fenyylimetoksikarbonyyliamino)bentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 4,17 g (15,7 mmol) edellä olevaa yhdistettä 200 ml:ssa THF:ää, käsiteltiin 1 g:lla W-2-raneynikkeliä, minkä jälkeen seosta vedytettiin 18 h Parr'in ravistelijalla olosuhteissa, joissa vedyn paine oli 310 kPa (45 psi). Seos suodatettiin celiten läpi ja suodos konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin kellanvalkeaa kiinteää ainetta, joka liuotettiin 30 ml:aan THF:ää ja 5 ml:aan asetonia ja käsiteltiin 34 ml:lla kylläistä natriumvetykarbonaattiliuosta, minkä jälkeen seos jäähdytettiin 0 °C:een ja siihen lisättiin 3,21 g (2,69 ml, 18,8 mmol) bentsyylikloroformaattia. Liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa yhden tunnin ajan ja sen annettiin sitten lämmetä ympäristön lämpötilaan 18 h aikana. Seos konsentroitiin vakuumissa ja tulokseksi saatu vesipitoinen kerros uutettiin etyyliasetaatilla (3 x). Orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin 3,1 g (53 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,41, 8,10, 7,79, 7,64, 7,40, 7,10, 6,88, 5,23, 3,88.

4-(4-hydroksimetyyli-1H-pyratsol-1-yyli)-3-fluori-1-(fenyylimetoksikarbonyyliamino)bentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 3,0 g (8,13 mmol) edellä olevaa yhdistettä 20 ml:ssa vedetöntä THF:ää, käsiteltiin 1,42 g:lla (65,04 mmol) litiumboorihydridiä, minkä jälkeen seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18 h. Liuosta käsiteltiin 5 ml:lla kylläistä natriumvetykarbonaattiliuosta, minkä jälkeen se väkevöitiin vakuumissa. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin jäännös, jolle suoritettiin kromatografia 150 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 2-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 1,63 g (59 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiin-

teänä aineena. Korkeaerotteinen massaspektri (EI): laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{18}H_{16}FN_3O_3$: 341,1176. Havaittu tulos: 341,1180.

4-(4-[(tetrahydropyran-2-yyli)oksimetyyli]-1H-pyratsol-1-yyli)-3-fluori-1-(fenyylimetoksikarbonyyliamino)bentseeni:

Liuosta, joka sisälsi 1,63 g (4,77 mmol) edellä olevaa yhdistettä 30 ml:ssa dikloorimetaania, käsiteltiin 400 mg:lla (4,75 mmol) dihydropyraania ja 10 mg:lla p-tolueenisulfonihappoa. Liuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18 h, minkä jälkeen se uutettiin 30 ml:lla kylläistä natriumvetykarbonaattiliuosta ja vedellä (30 ml). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin kiinteää ainetta, jolle suoritettiin kromatografia 85 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden heksaaniin valmistetulla 20-prosenttisella (v/v) etyyliasetaatilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 2,0 g (99 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. Korkeaerotteinen massaspektri (EI): laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{23}H_{24}FN_3O_4$: 425,1751. Havaittu tulos: 425,1747.

(R)-[3-[3-fluori-4-(4-[(tetrahydropyran-2-yyli)oksimetyyli]-1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metanoli:

Liuosta, joka sisälsi 1,43 g (3,36 mmol) edellä olevaa yhdistettä 10 ml:ssa THF:ää ja jota pidettiin -78 °C:ssa, käsiteltiin 3,7 ml:lla THF:ään valmistettua (1,0 M, 3,7 mmol) litium-bis(trimetyylisilyyli)amidia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 78 °C:ssa 30 minuuttia. Liuosta käsiteltiin sitten 533 mg:lla (0,52 ml, 3,7 mmol) (R)-(-)-glysidyylibutyraattia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 78 °C:ssa 30 minuuttia ja se lämmitettiin 0 °C:een 30 minuutin aikana, minkä jälkeen sen annettiin vähitellen lämmetä ympäristön lämpötilaan 18 h aikana. Liuosta käsiteltiin 1 ml:lla kylläistä ammoniumkloridiliuosta ja se laimennettiin etyyliasetaatilla. Seos

uutettiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuumissa. Jäännökselle suoritettiin kromatografia 70 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 2-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 910 mg (70 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. Korkeaerotteinen massaspektri (EI): laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{19}H_{22}FN_3O_5$: 391,1543. Havaittu tulos: 391,1542.

(R)-[3-[3-fluori-4-(4-[(tetrahydropyran-2-yyli)oksimetyyli]-1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metaanisulfonyylioksimetaani:

Liuosta, joka sisälsi 0,820 mg (2,1 mmol) edellä olevaa yhdistettä ja 318 mg (3,15 mmol) trietyyliamiinia 25 ml:ssa dikloorimetaania ja jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin 360 mg:lla (2,62 mmol) metaanisulfonyylikloridia. Liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa yhden tunnin ajan. Liuos laimennettiin dikloorimetaanilla ja uutettiin vedellä. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin 986 mg (99 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,95, 7,92, 7,74, 7,25, 4,97, 4,75, 4,50, 4,20, 4,01, 3,93, 3,59, 3,12, 1,85, 1,74, 1,56.

(R)-[3-[3-fluori-4-(4-[(tetrahydropyran-2-yyli)oksimetyyli]-1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyliatsidi:

Liuosta, joka sisälsi 986 mg (2,1 mmol) edellä olevaa yhdistettä ja 683 mg (10,5 mmol) natriumatsidia 20 ml:ssa DMF:ää, lämmitettiin 60 °C:ssa 18 h, minkä jälkeen se laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin 874 mg (99 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,98, 7,87, 7,74, 7,23, 4,82, 4,72, 4,50, 4,11, 3,90, 3,73, 3,61, 3,55, 1,81, 1,73, 1,58.

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-[(tetrahydropyran-2-yyli)oksimetyyli]-1H-pyratsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]-metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 874 mg (2,1 mmol) edellä olevaa yhdistettä 15 ml:ssa etyyliasetaattia, käsiteltiin 200 mg:lla 10-prosenttista palladioitua hiiltä, minkä jälkeen sitä vedytettiin 101 kPa:n (yhden ilmakehän) paineessa 1,5 h. Liuos suodatettiin celiten läpi ja suodos konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin ruskeaa kiinteää ainetta, joka liuotettiin 3 ml:aan pyridiiniä ja käsiteltiin 428 mg:lla (4,2 mmol) etikkahappoanhydridiä, minkä jälkeen seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18 h. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin kiinteää ainetta, jolle suoritettiin kromatografia 50 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 1 - 2-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 626 mg (69 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. Korkeaerotteinen massaspektri (EI): laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{21}H_{25}FN_4O_5$: 432,1809. Havaittu tulos: 432,1811.

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-hydroksimetyyli-1H-pyratsol-1-yyli)-fenyyli1-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 300 mg (0,693 mmol) edellä olevaa yhdistettä 15 ml:ssa metanolia, käsiteltiin 40 mg:lla p-tolueenisulfonihappoa, minkä jälkeen seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18 h. Seos konsentroitiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja uutettiin kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin 140 mg (58 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. Korkeaerotteinen massaspektri (EI): laskennallinen tulos yhdisteelle $C_{16}H_{17}FN_4O_4$: 349,1312. Havaittu tulos: 349,1321.

Esimerkki 23: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-[3-(2-karboetoksivinyyli)-1H-pyrrol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 805 mg (3,19 mmol) di-isopropyylietoksikarbonyylimetyylifosfonaattia 7 ml:ssa THF:ää ja jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin 3,19 ml:lla (1,0 M, 3,19 mmol) THF-liuokseen valmistettua kaliumtert-butoksidia, minkä jälkeen seosta lämmitettiin ympäristön lämpötilassa yhden tunnin ajan. Liuos jäähdytettiin -78 °C:een ja sitä käsiteltiin kanyylin kautta johdetulla liuoksella, joka sisälsi 500 mg (1,45 mmol) esimerkin 12 mukaista yhdistettä 4 ml:ssa THF:ää. Liuosta sekoitettiin -78 °C:ssa 30 minuuttia, minkä jälkeen sitä lämmitettiin ympäristön lämpötilassa 2 h. Reaktio liuoksessa lopetettiin lisäämällä tähän 1 ml kylläistä ammoniumkloridiliuosta, minkä jälkeen seos laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin keltaista kiinteää ainetta, jolle suoritettiin kromatografia 100 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 1 - 2-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 497 mg (83 %) otsikon mukaista yhdiste vaaleankeltaisena kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,65, 7,37, 7,27, 7,20, 6,97, 6,56, 6,17, 6,02, 4,82, 4,24, 4,08, 3,83, 3,70, 2,04, 1,33.

Esimerkki 24: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-[3-(2-karboetoksietyyli)-1H-pyrrol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-asetamidi:

Liuosta, joka sisälsi 150 mg (0,36 mmol) esimerkin 23 mukaista yhdistettä ja 54 mg (0,54 mmol) kupari[I]kloridia 15 ml:ssa metanolin ja THF:n seosta, jonka seossuhde oli 1 : 1 ja jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin 136 mg:lla (3,6 mmol) natriumboorihydridiä. Liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia ja sen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan yhden tunnin aikana. Liuosta käsiteltiin 2 ml:lla kylläistä

ammoniumkloridiliuosta, minkä jälkeen se suodatettiin celiten läpi. Suodos konsentroitiin vakuumissa ja jäännös laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä (3 x). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin 150 mg (99 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,60, 7,34, 7,33, 6,91, 6,81, 6,21, 5,97, 4,81, 4,15, 4,08, 3,82, 3,72, 3,65, 2,87, 2,62, 2,04, 1,26.

Esimerkki 25: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-[3-(3-hydroksipropyyli)-1H-pyrrol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-asetamidi:

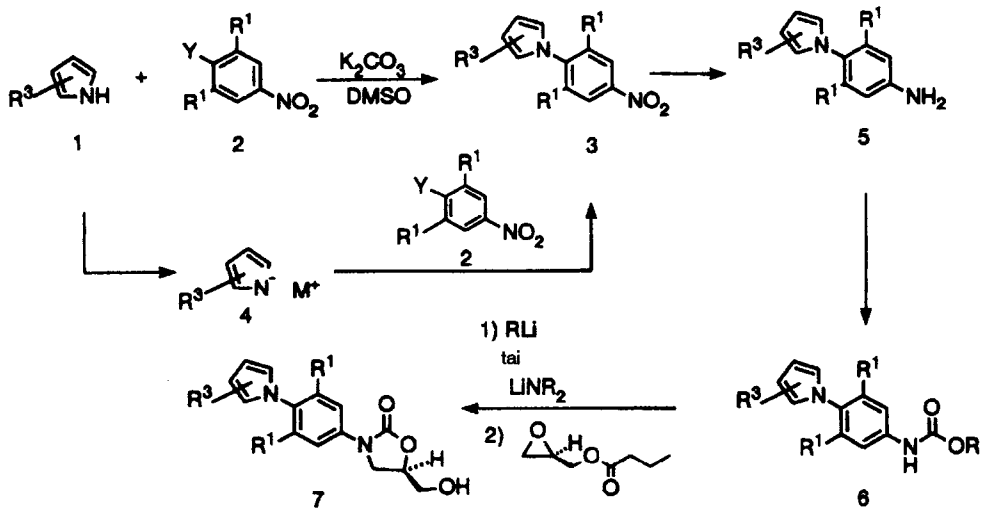
Liuosta, joka sisälsi 275 mg (0,66 mmol) esimerkin 24 mukaista yhdistettä 15 ml:ssa THF:ää, käsiteltiin 287 mg:lla (13,2 mmol) litiumboorihydridiä, minkä jälkeen seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18 h. Liuosta käsiteltiin 1 ml:lla kylläistä ammoniumkloridiliuosta, se laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin vedellä (3 x). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin öljyä, jolle suoritettiin kromatografia 20 g:ssa silikageeliä, jonka raekoko oli 230 - 400 mesh, eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 2 - 4-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 96 mg (39 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,74, 7,66, 7,38, 7,27, 7,18, 6,95, 6,61, 5,98, 4,82, 4,37, 4,27, 4,09, 3,83, 3,68, 2,88, 2,82, 2,62, 2,04, 1,79.

Esimerkki 26: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-[3-(3-metaanisulfonyyli-aminopropyyli)-1H-pyrrol-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi:

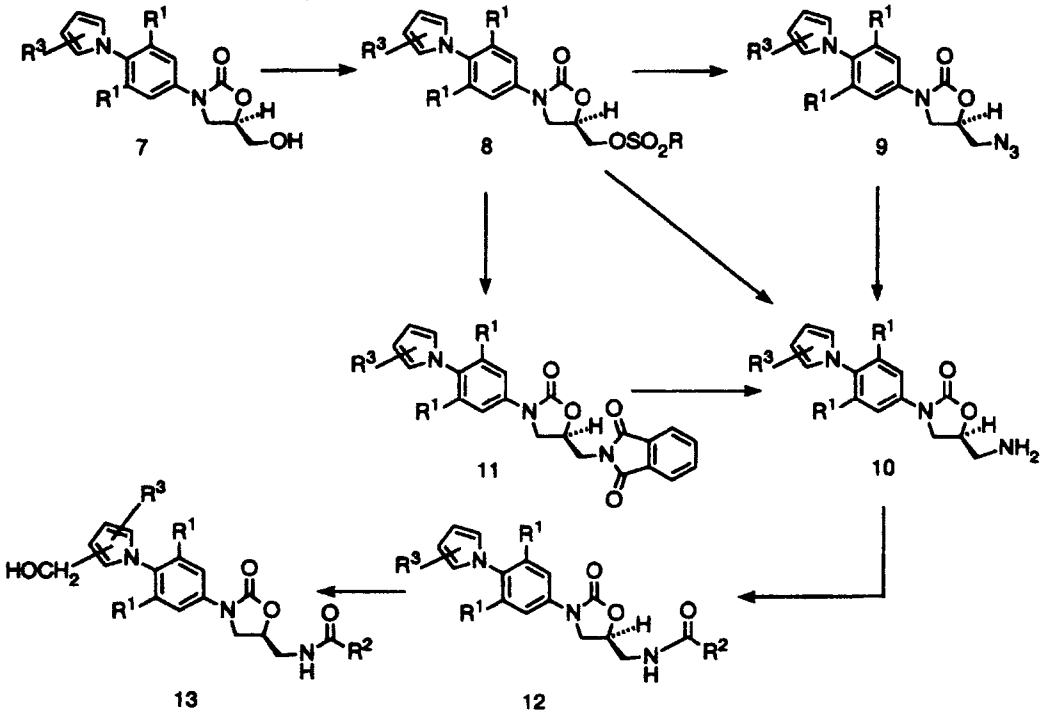
Liuosta, joka sisälsi 100 mg (0,266 mmol) esimerkin 25 mukaista yhdistettä (tämä oli kuivattu etukäteen 60 °C:ssa 13 Pa:n (0,1 mm Hg) paineessa 18 h ennen käyttöä) ja 88 mg (120 μl, 0,88 mmol) trietyyliamiinia 2 ml:ssa dikloorimetaania ja jota pidettiin 0 °C:ssa, käsiteltiin 85 mg:lla (58 μl, 0,73 mmol)

metaanisulfonyylikloridia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia. Liuos laimennettiin dikloorimetaanilla ja se uutettiin vedellä (2 x) ja kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella. Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin kiinteää ainetta, joka liuotettiin 2 ml:aan DMF:ää ja seos siirrettiin kanyylin kautta liuokseen, jota pidettiin 0 °C:ssa ja joka sisälsi 38 mg (0,40 mmol) metaanisulfonamidia 2 ml:ssa DMF:ää, jota seosta oli käsitelty etukäteen 10 mg:lla natriumhydridiä (17 mg öljyyn valmistettua 60-prosenttista seosta, 0,43 mmol). Liuosta lämmitettiin sitteen 60 °C:ssa 18 h. Liuos jäähdytettiin ja DMF poistettiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja uutettiin vedellä (2 x). Kun materiaali oli kuivattu (Na_2SO_4) ja väkevöity vakuumissa, saatiin kiinteää ainetta, jolle suoritettiin säteittäiskromatografia 2 mm:n chromatotron-levyllä eluoiden dikloorimetaaniin valmistetulla 1 - 4-prosenttisella (v/v) metanolilla. Näillä toimenpiteillä saatiin 31 mg (26 %) otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,61, 7,56, 7,35, 7,23, 6,92, 6,81, 6,19, 6,06, 4,81, 4,29, 4,07, 3,82, 3,67, 3,22, 2,95, 2,62, 2,04, 1,90.

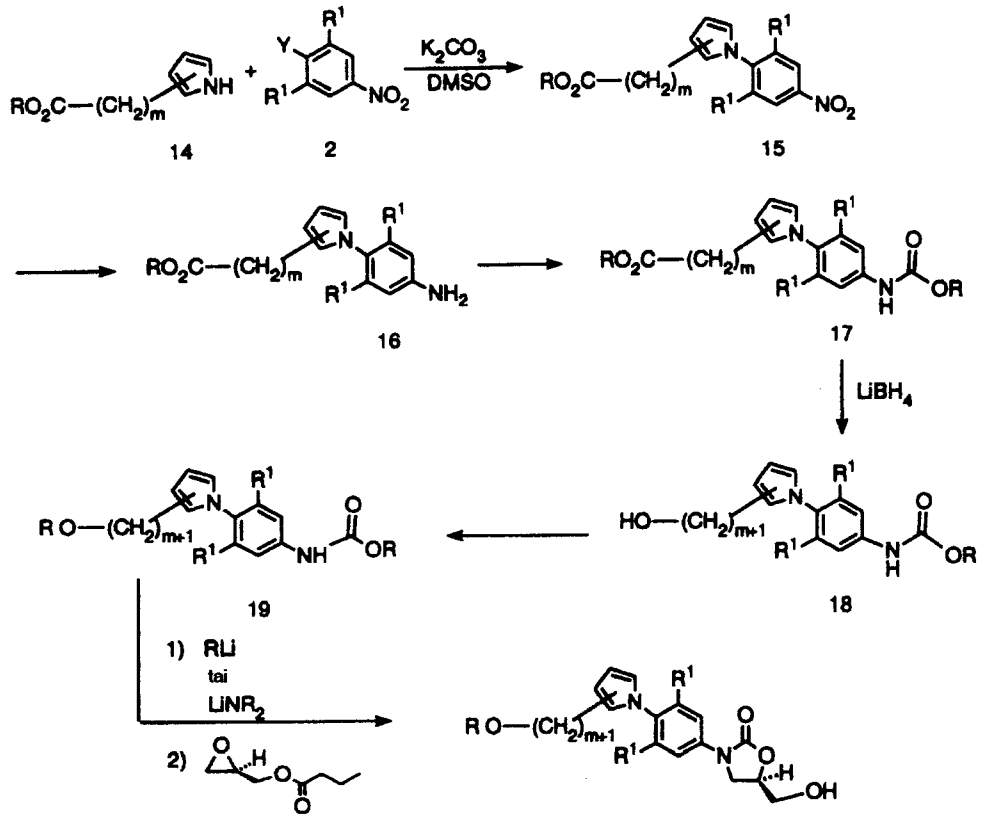
Kaavio 1



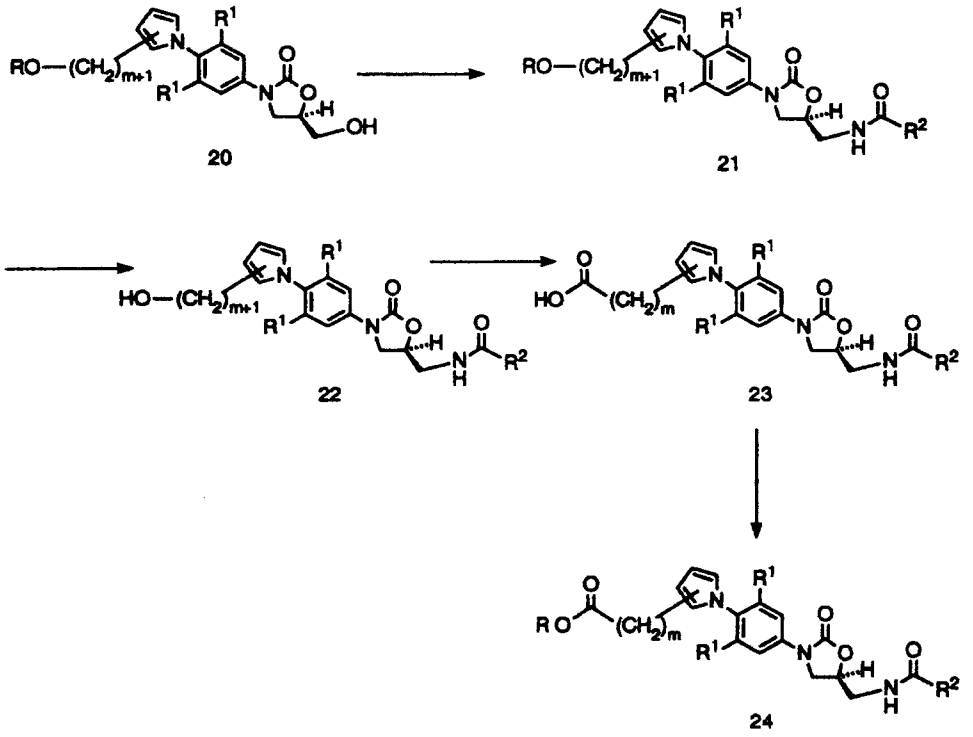
Kaavio II



Kaavio III

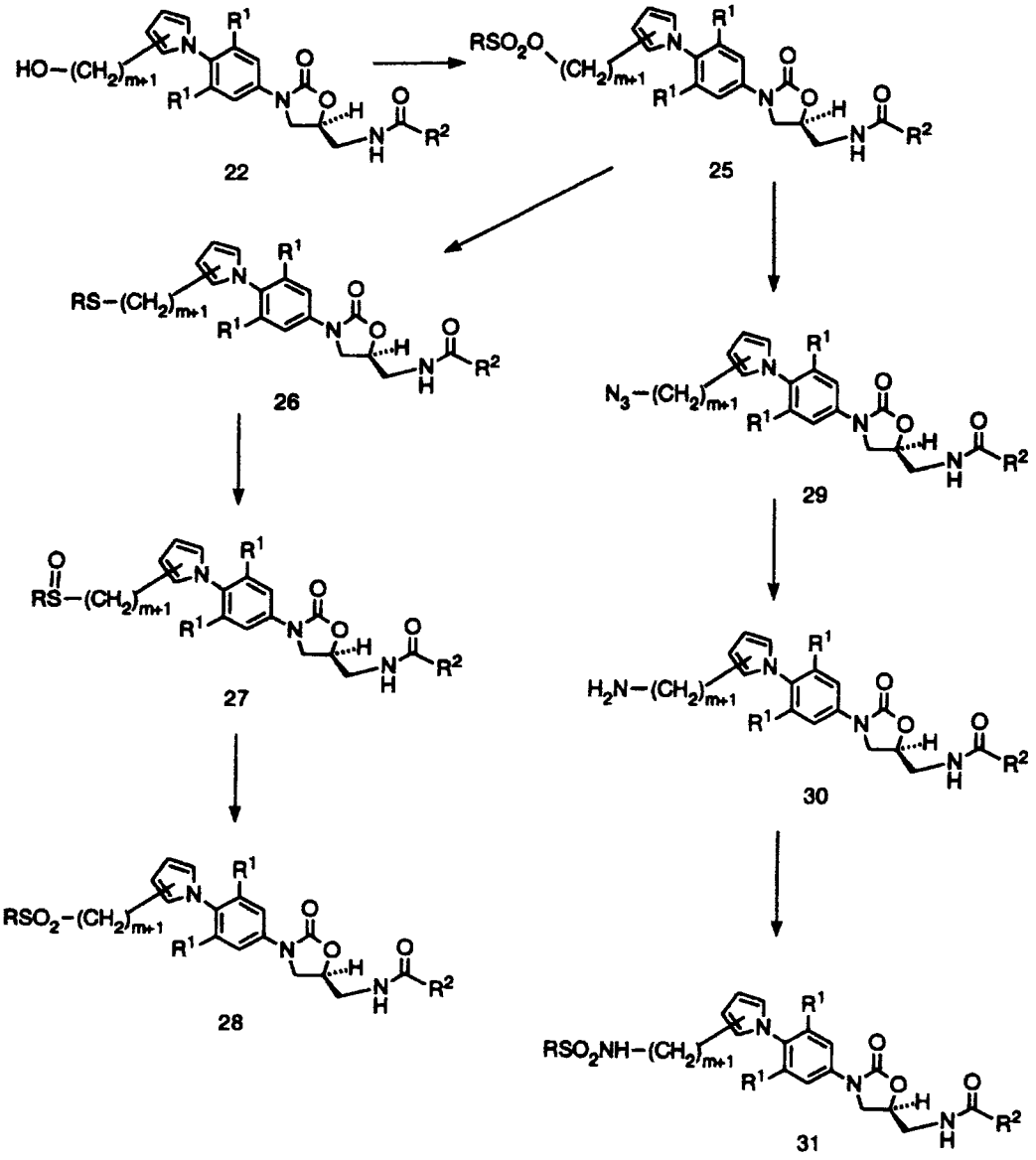


Kaavio IV

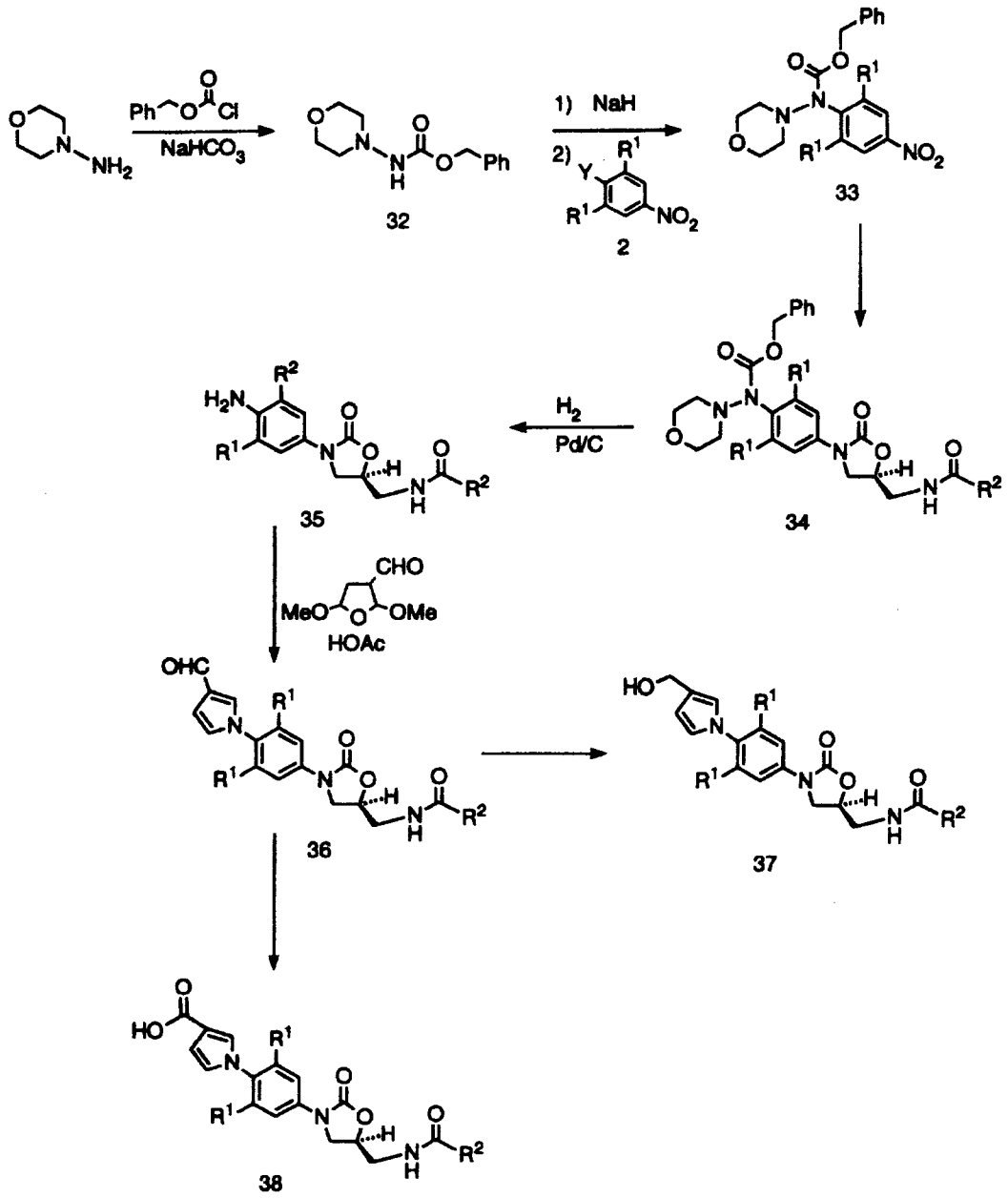


5

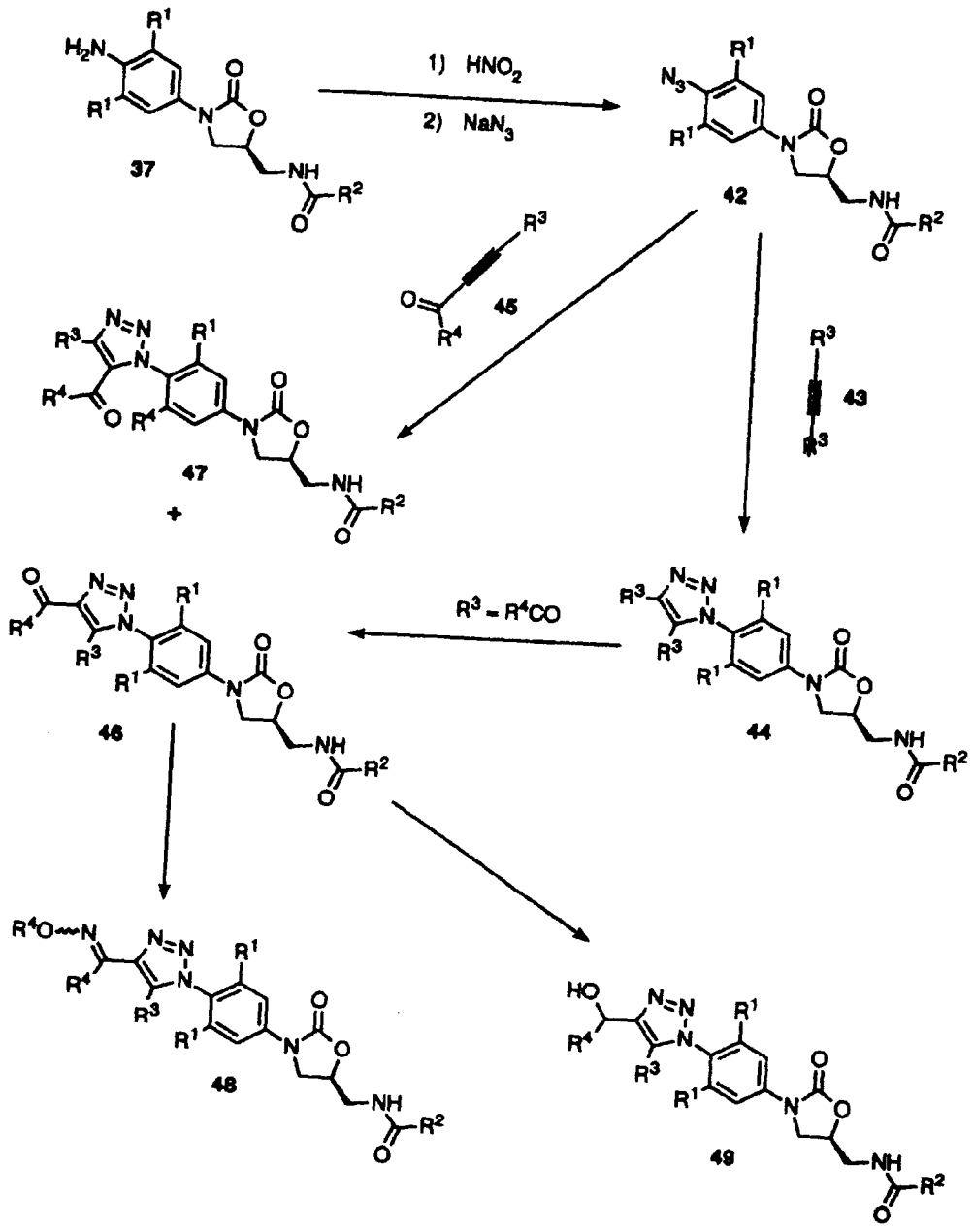
Kaavio V


HO–(CH2)m+1
RSO2O–(CH2)m+1
RS–(CH2)m+1
N3–(CH2)m+1
RS(=O)–(CH2)m+1
H2N–(CH2)m+1
RSO2–(CH2)m+1
RSO2NH–(CH2)m+1
R1
R2
22
25
26
29
27
30
28
31

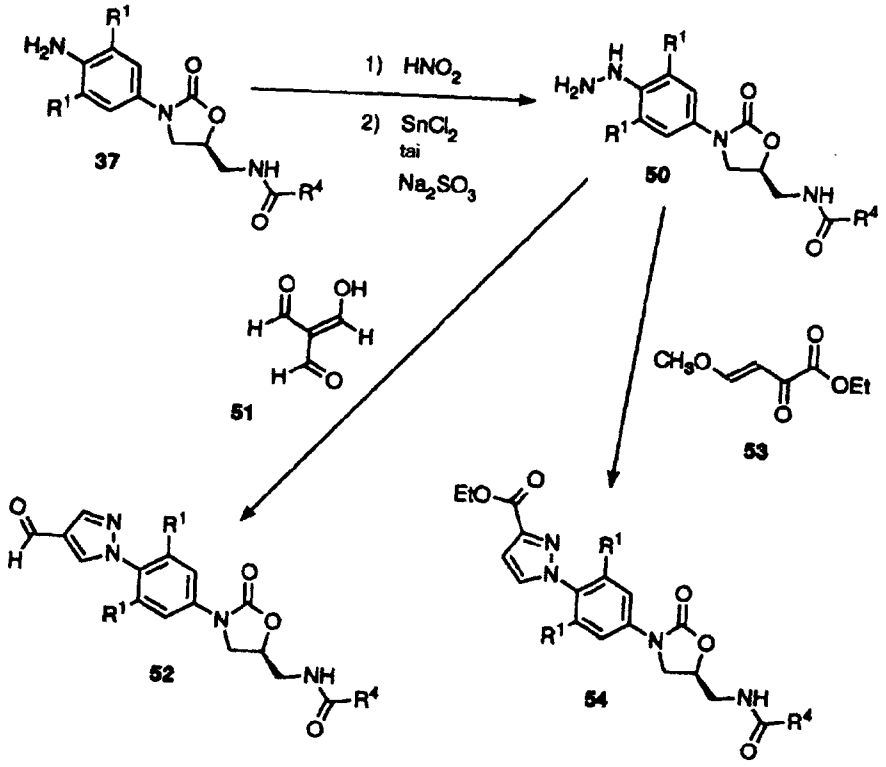
Kaavio VI


Ph
O
Cl
NaHCO3
NH2
32
1) NaH
2)
Y
R1
NO2
2
33
34
H2
Pd/C
35
CHO
MeO
OMe
HOAc
OHC
36
HO
37
38
R2
H2N
N
O
H

Kaavio VII

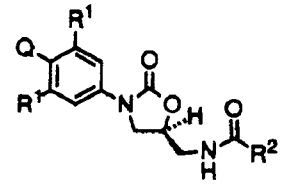


Kaavio VIII



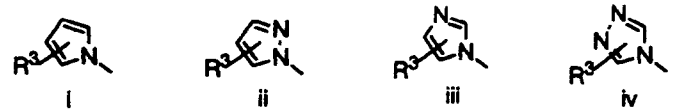
Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, tai jokin tämän farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista, jonka rakennetta edustaa kaava I

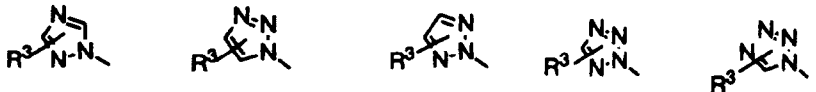


jossa

Q on heteroaromaattinen 5-jäseninen rengas, joka on liittynyt I:n aromaattiseen renkaaseen sellaisen typen välityksellä, joka kuuluu rakenteisiin i, ii, iii, iv, v, vi, vii, viii tai ix:

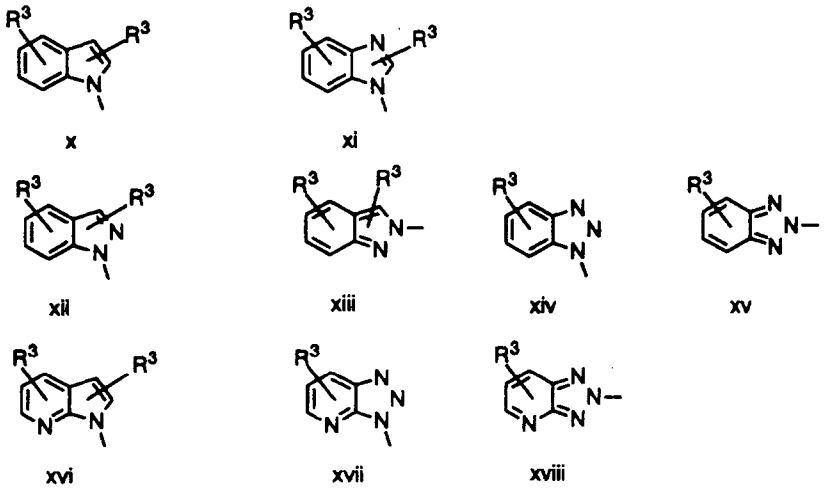


i ii iii iv



v vi vii viii ix

tai Q voi olla vaihtoehtoisesti bentseenirenkaaseen liittyvä heteroaromaattinen 5-jäseninen rengas, joka on sitoutunut I:n aromaattiseen renkaaseen sellaisen typen kohdalta, joka kuuluu rakenteisiin x, xi, xii, xiii, xiv, xv, xvi tai xviii:



R^1 on muista riippumatta H, OCH_3, F tai Cl;

R^2 on (a) vety;

(b) C_1-C_8-alkyyli (tämä on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat F, Cl, hydroksi, C_1-C_8-alkoksi, C_1-C_8-asyylioksi);

(c) C_3-C_6-sykloalkyyli

(d) amino;

(e) C_1-C_8-alkyyliamino;

(f) C_1-C_8-dialkyyliamino; tai

(g) C_1-C_8-alkoksi,

kukin ryhmistä R^3 on muista riippumatta

(a) H,

(b) F, Cl, Br,

(c) OR^4,

(d) SR^4,

(e) $S(O)_nR^4$ (n on 1 tai 2),

(f) CN,

(g) O_2CR^4,

(h) $NHCOR^4$,

(i) $NHCO_2R^4$,

(j) $NHSO_2R^4$,

(k) CO_2R^4,

(l) $CON(R^4)_2$,

(m) COR^4,

(n) tyydyttynyt tai tyydyttymätön suora tai haaroittunut C_1-C_8-alkyyli tai C_3-C_8-sykloalkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammmalla ryhmistä (a)-(m),

(o) fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla edellä olevissa kohdisssa (a)-(n) luetelluista ryhmistä; tai

(p) $-C(R^5)=NR^6$, jossa R^5 on H, C_1-C_6-alkyyli, C_3-C_8-sykloalkyyli tai fenyyli ja R^6 on OH, OC_1-C_6-alkyyli, $-O(CH_2)$m-fenyyli (jossa m on 1 - 6 ja fenyyli on mahdollisesti susbstituoitu

C_1-C_6-alkyylillä, F, OH, $-N(R^5)_2$) tai $-O(C_1$-C_6-alkyyli$)-N\frown(CH_2)_x$

jossa x on 3 - 6; ja

R^4 on (a) H,

(b) suora tai haaroittunut C_1-C_6-alkyyli tai C_3-C_8-sykloalkyyli, joka on mahdollisesti susbtituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat fluori, kloori, hydroksi, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_4-asyyli, C_1-C_4-asyylioksi tai $O_2CCH_2N(CH_3)_2$ tai

(c) fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat fluori kloori, suora- tai haaraketjuinen C_1-C_4-alkyyli, hydroksi, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_4-asyyli, C_1-C_4-asyylioksi tai $O_2CCH_2N(CH_3)_2$.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että Q on i, ii iii tai v.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että Q on x.

4. Minkä tahansa edellisistä patenttivaatimuksista mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R^1 on muista riippumatta H tai F.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että vähintään yksi ryhmistä R^1 on F.

6. Minkä tahansa edellisistä patenttivaatimuksista mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R^2 on metyyli, dikloorimetyyli, metoksi tai vety.

7. Minkä tahansa edellisistä patenttivaatimuksista mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R^3 on vety, C_1-C_8-hydroksialkyyli, C_1-C_8-alkyyli tai (C_1-C_4 alkoksi)karbonyyli.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että se on

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-imidatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]-metyyli]asetamidi; tai

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]-metyyli]asetamidi.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että se on

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]-metyyli]-2,2-diklooriasetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-pyrrol-1-yyli-3-karboksaldehydi)-fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidimetoksiimi; tai

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(1H-1,2,3-triatsol-1-yylikarboksaldehydi)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi.

10. Yhdiste, joka on

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(3-(hydroksi-iminometyyli)-1H-pyrrol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-(1-hydroksi-iminoetyyli)-1H-1,2,3,triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]-metyyli]asetamidi;

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-(1-metoksi-iminometyyli)-1H-1,2,3-triatsol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-asetamidi; tai

(S)-N-[[3-[3-fluori-4-(3-(2-karboetoksivinyyli)-1H-pyrrol-1-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö mikrobi-infektioiden hoitoon tarkoitetun lääkkeen valmistamiseksi.