

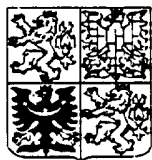
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 884

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2505-94**

(22) Přihlášeno: **21. 04. 93**

(30) Právo přednosti:
08. 05. 92 US 92/880432

(40) Zveřejněno: **16. 08. 95**
(Věstník č. 8/95)

(47) Uděleno: **21. 01. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **12. 03. 97**
(Věstník č. 3/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US93/03570**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/23384**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 413/12

C 07 D 263/20

A 61 K 31/42

(73) Majitel patentu:

The UpJohn Company, Kalamazoo, MI, US;

(72) Původce vynálezu:

Hutchinson Douglas K., Kalamazoo, MI, US;

Brickner Steven Joseph, Portage, MI, US;

Barbachyn Michael Robert, Kalamazoo, MI,
US;

Gammill Ronald B., Portage, MI, US;

Patel Mahest V., Kalamazoo, MI, US;

(74) Zástupce:

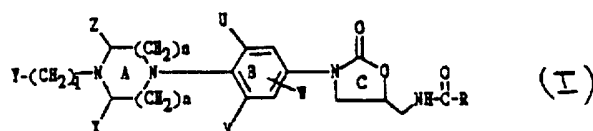
Kania František Ing., Mendlovo nám. 1a,
Brno, 60300;

(54) Název vynálezu:

**Antimikrobiální oxazolidinon a léčiva,
která ho obsahují**

(57) Anotace:

Sloučenina vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde Y je vybrán z a-n definovaných skupin, každý z řečených C₁-C₆ alkylů může být substituován jedním či více F, Cl, Br, J, OR¹, CO₂R¹, CN, SR¹ nebo R¹, (kde R¹ je vodík nebo C₁-C₄ alkyl), X a Z jsou nezávisle C₁-C₆ alkyl, C₃-C₁₂ cykloalkyl nebo vodík, nebo X a Z tvoří C₀₋₃ můstkovou skupinu, X a Z jsou s výhodou vodík, U, V a W jsou nezávisle C₁-C₆ alkyl, F, Cl, Br, vodík nebo C₁-C₆ alkyl substituovaný jedním či více F, Cl, Br nebo J, s výhodou jsou U a V, F a W je vodík, R je vodík, C₁-C₁₂ alkyl, C₃-C₁₂ cykloalkyl, C₁-C₆ alkoxyl, C₁-C₆ alkyl substituovaný jedním či více F, Cl, Br, J nebo OH a q je 0 až 4 včetně. Oxazolidinonové deriváty obsahující substituované diazinové skupiny vázané na N-arylový kruh jsou užitečná antimikrobiální činidla, účinná proti řadě lidských a veterinárních patogenů, včetně mnohonásobně resistantních stafylokoků a streptokoků, jakož i proti anaerobním organismům, jako jsou druhy bakterioidů a clostridií, a kyselinám odolným organismům, jako jsou Mycobacterium tuberculosis a Mycobacterium avium.



CZ 281 884 B6

Antimikrobiální oxazolidinon a léčiva, která ho obsahujíOblast techniky

5

Vynález se týká oxazolidinonových derivátů obsahujících substituované diazinové skupiny vázané na N-arylový kruh. Sloučeniny jsou užitečná antimikrobiální činidla, účinná proti řadě lidských veterinárních patogenů, včetně mnohonásobně resistantních stafylokoků a streptokoků, jakož i proti anaerobním organismům, jako jsou druhy bakterioidů a clostridií, a kyselinám odolným organismům, jako jsou *Mycobacterium tuberculosis* a *Mycobacterium avium*. Sloučeniny jsou zvláště účinné proti posledním organismům, které jsou odpovědné za infekce u osob s AIDS.

15

Dosavadní stav techniky

PCT/US89/03548 popisuje 5'-indoliny-5beta-amido-methyloxazolidinony, 3-(substituovaný kondenzovaný kruh připojený k fenylu)-5beta-amido-methyloxazolidinony, 3-(substituovaný dusík)-fenyl-5beta-amido-methyloxazolidinony, které jsou užitečné antimikrobiální činidla. Jiné odkazy popisující oxazolidinony zahrnují Gregory W. A. aj., *J. Med. Chem.*, 32, 1673-81 (1989), Gregory W. A. aj., *J. Med. Chem.*, 33, 2569-78 (1990), Wang C. aj., *Tetrahedron*, 45, 1323-26 (1989) a Brittelli aj., *J. Med. Chem.*, 35, 1156 (1992).

25

Evropská patentová přihláška 352,781 popisuje 3-fenyl a pyridyl substituované fenylloxazolidinony.

Evropská patentová přihláška 316,594 popisuje 3-styryl substituované oxazolidinony.

30

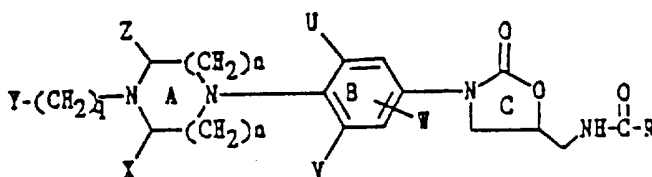
Evropská patentová přihláška 312,000 popisuje fenylmethyl a pyridinylmethyl substituované fenylloxazolidinony.

Podstata vynálezu

35

V jednom aspektu je předmětem tohoto vynálezu antimikrobiální oxazolidinon vzorce I

40

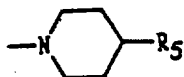


45

včetně jeho enantiomerních forem nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, kde Y je

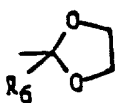
- vodík,
- C_1-C_6 alkyl nebo -aryl,
- OH, -O- C_1-C_6 alkyl, -O-vinyl, -O-fenyl, -O-C(O)-, C_1-C_6 alkyl, -O-C(O)-fenyl fenyl může být substituován jedním až třemi F, Cl, -OCH₃, OH, NH₂ nebo C_1-C_4 alkyly) nebo -O-C(O)-OCH₃,
- S- C_1-C_6 alkyl,
- SO₂- C_1-C_6 alkyl, -SO₂-N(R³)₂, (kde R³ je nezávisle vodík, C_1-C_4 alkyl nebo fenyl, který může být substituován jedním až třemi F, Cl, -OCH₃, OH, NH₂ nebo C_1-C_4 alkyly),

- f) $-C(O)-C_1-C_6$ alkyl, $-C(O)-O-C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)-N(R^3)_2$, $C(O)CH(R^4)N(R^3)_2$ nebo $C(O)CH(R^4)NH-C(NH)-NH_2$, kde (R^4) je pobočný řetězec aminokyseliny,
 g) $-N(R^3)_2$, $-N(CH_2)_m$, kde m je 2-6 a spolu s dusíkovým atomem, ke kterému je připojeno může tvořit cyklickou strukturu a kde jeden, či více uhlíkových atomů může být nahrazeno S, O
 5 nebo $N(R^3)$ nebo



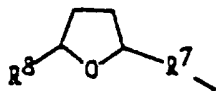
(kde R^5 je $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CO_2CH_3$ nebo $-CO_2C_2H_5$),

- h) $-C(CH_3)=N-OR$,



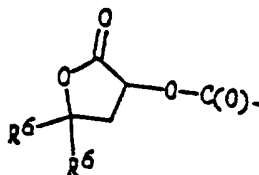
- i)

(kde R^6 je CH_3 nebo vodík),



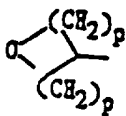
- j)

(kde R^7 je CH_2 nebo $C(O)$ a R^8 je vodík nebo $=O$),



- k)

- l)

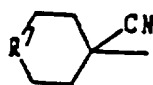


(kde p je 1 nebo 2),

- m)



- n)



(kde R^7 je O, S, $S(O)$, SO, CH_2 , NH, NCH_3 , NC_2H_5 , $NCHO$, $NCOCH_3$ nebo NCO_2CH_3),
 kde každý výskyt řečených C_1-C_6 alkylů může být substituován jedním či více F, Cl, Br, J, OR^1 , CO_2R^1 , CN, SR^1 nebo R^1 , (kde R^1 je vodík nebo C_1-C_4 alkyl),

X a Z jsou nezávisle C₁-C₆ alkyl, C₃-C₁₂ cykloalkyl nebo vodík, nebo X a Z tvoří C₀₋₃ skupinu s můstkovou vazbou, přičemž X a Y jsou s výhodou vodík,

U, V a W jsou nezávisle C₁-C₆ alkyl, F, Cl, Br, vodík nebo C₁-C₆ alkyl substituovaný jedním či více F, Cl, Br nebo J, přičemž s výhodou U a V jsou F a W je vodík,

R je vodík, C₁-C₁₂ alkyl, C₃-C₁₂ cykloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkyl substituovaný jedním či více F, Cl, Br, J nebo OH a

q je 0 až 4 včetně.

Ve shora uvedeném vzorci (I) s výhodou U, V jsou F a W je vodík nebo U je F a V i W jsou vodíky. Preferované formy Y jsou vybrány ze skupiny tvořené H, methylem, ethylem, isopropylem, terc-butylem, benzylem, fenylem, pyridylem, acetylem, difluoracetylem, hydroxyacetylem, benzoylem, methoxy karbonylem, ethoxy karbonylem, 2-chlorethoxy karbonylem, 2-hydroxyethoxy karbonylem, 2-benzoxyethoxy karbonylem, 2-methoxyethoxykarbonylem, 2,2,2-trifluorethoxy karbonylem, kyanomethylem, 2-kyanoethylem, karbomethoxymethylem, 2-karbomethoxyethylem, 2-fluorethoxy karbonylem, benzyloxy karbonylem, terc-butoxy karbonylem, methylsulfonylem, fenylsulfonylem nebo paratoluensulfonylem. Preferovanější jsou methoxykarbonyl nebo kyanomethyl. Také je preferované, když R je methyl, H, methoxy nebo CHCl₂ a n je 1. Rovněž je preferované, aby sloučeniny vzorce I byly opticky čisté enantiomery s S-konfigurací na C5 oxazolidindinonovém kruhu.

Preferované sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou

- a) methyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazin-karboxylové kyseliny,
- b) ethyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny,
- c) methyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)fenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny,
- d) N-((2-oxo-3-(4-(4-fenylkarbonyl)-1-piperazinyl)fenyl)-5-oxazolidindinyl)methyl)-acetamid,
- e) N-((3-(4-(3-fluor-4-(4-(2-kyanoethyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid
- f) N-((3-(4-(3-fluor-4-(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid,
- g) N-((3-(4-(3-fluor-4-(4-(fenylkarbonyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid,
- h) 2-methoxyethyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny,
- i) 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinacetonitril,
- j) (+/-)-N-((3-(4-(4-(1,4-dioxopentyl)-1-piperazinyl)-3-fluorofenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)-acetamid,
- k) (S)-N-((3-((3-fluor-4-(4-(2-methoxyethyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)-acetamid a
- l) (S)-N-((3-((3,5-difluor-4-(4-(2-methoxyethyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)-acetamid.

Preferovanější jsou sloučeniny

- a) methyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazin-karboxylové kyseliny,

i) 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinacetonitril.

Jiný aspekt tohoto vynálezu je zaměřen na přípravu léčiva na léčení mikrobiálních infekcí u teplokrevných živočichů, kteří to potřebují, s účinným množstvím sloučeniny vzorce I popsané shora. Sloučenina se s výhodou používá v množství od asi 0.1 do asi 100 mg/kg tělesné hmotnosti/den, výhodněji od asi 3.0 do asi 100 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

Tento vynález popisuje diazinylové oxazolidinony strukturního vzorce I, jak jsou definovány shora. Sloučeniny jsou užitečné antimikrobiální činidla, účinná proti řadě lidských a veterinárních patogenů, včetně mnohonásobně resistantních stafylokoků a streptokoků, jakož i anaerobním organismům, jako jsou bakterioidy a druhy clostridií, a kyselinám odolným organismům, jako jsou *Mycobacterium tuberculosis* a *Mycobacterium avium*.

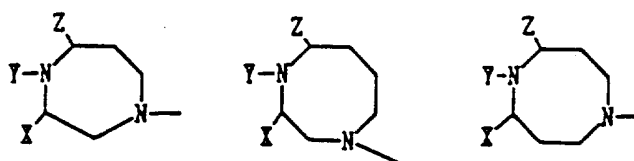
S ohledem na definici shora, C_1 - C_6 nebo C_1 - C_{12} alkyl je methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl atd. a jejich isomerní formy. Cykloalkyly jsou tvořeny třemi až dvanácti uhlíkovými atomy jako cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl atd. a jejich isomerní formy.

Alkoxy mají jeden až šest uhlíkových atomů připojených ke kyslíku, tvořící methoxy, ethyloxy, butyloxy atd. a jejich isomerní formy. Dále jsou skupiny v některých případech popsány jako alkoxykarbonyly, které jsou pojmenovány v nomenklatuře jako alkoxykarbonyly, které jsou pojmenovány v nomenklatuře sloučenin jako alkylestery (jako methoxykarbonyl a methylester).

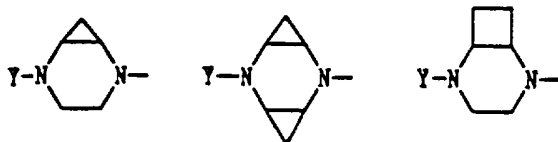
Aryl je definován jako fenylová, pyridylová nebo naftylová skupina, která může být substituována jedním či více F, Cl, Br, J, OR^1 , CO_2R^1 , CN, SR^1 nebo R^1 , kde R^1 je vodík nebo C_{1-4} alkyl).

Farmaceuticky přijatelné soli znamenají soli užitečné pro podávání sloučenin podle tohoto vynálezu a zahrnují hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, sírany, fosfáty, octany, propionáty, laktáty, mesyláty, maleáty, maláty, jantarány, vinany, kyselinu citronovou, 2-hydroxyethylsulfonáty, fumaráty a podobně. Tyto soli mohou být v hydratované formě.

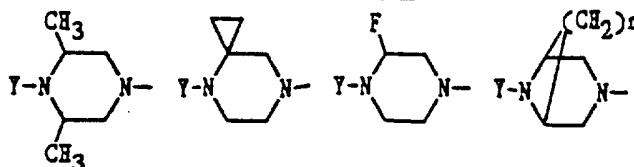
Kruh A může mít 6-8 atomů a ve větších kruzích může mít buď dva, nebo tři uhlíky mezi jednotlivými atomy dusíku, například



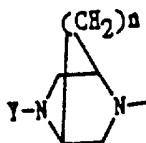
V případech větších kruhů kruh může být přemostěn, aby vznikl bicyklický systém, jak je ukázáno na příkladech níže



Když kruh A má velikost 6 atomů, kruh může být případně substituován v polohách X a Z alkylovými skupinami, cykloalkylovými skupinami, fluorovými skupinami, nebo přemostujícími alkylovými skupinami, jak je ukázáno na příkladech níže



Mimo shora uvedené příklady, jako další příklad by sloužil bicyklický systém, ukázaný níže



- 10 Kruh B, vedle toho, že může být nesubstituován, může být případně substituován jedním či více halogenovými atomy ze série fluor, chlor nebo brom. Tedy skupiny U, V a W na kruhu B mohou být nezávisle buď vodíkové atomy, nebo halogenovými atomy v různých substitučních strukturách.
- 15 Skupina Y na atomu dusíku kruhu A může být zavedena standardními syntetickými metodami (budou popsány později) z komerčně dostupných reagentů. Skupina Y se s výhodou vybírá ze skupiny tvořené H, methylem, ethylem, isopropylem, terc-butylem, benzylem, fenylem, pyridylem, acetylem, difluoracetylem, hydroxyacetylem, benzoylem, methoxykarbonylem, ethoxykarbonylem, 2-chlorethoxykarbonylem, 2-hydroxyethoxykarbonylem, 2-benzyloxy-ethoxykarbonylem, 2-methoxyethoxykarbonylem, 2,2,2-trifluorethoxykarbonylem, kyanomethylem, 2-kyanoethylem, karbomethoxymethylem, 2-karbomethoxyethylem, 2-fluorethoxykarbonylem, terc-butoxykarbonylem, methylsulfonylem, fenylsulfonylem nebo paratoluensulfonylem. Preferovanější jsou methoxykarbonyl nebo kyanomethyl.
- 20
- 25 Substituent R je preferovaně methyl, ale může být H, methoxy nebo CHCl_2 .

Nejpreferovanější sloučeniny ze série by byly připraveny jako opticky čisté enantiomery s (S)-konfigurací na C5 oxazolidinonového kruhu.

- 30 Opticky čistý materiál by se získal buď jednou z řady asymetrických syntéz, nebo alternativně štěpením z racemické směsi selektivní krystalizací soli například z meziprojektu 12 (jak je popsán v příkladě 1 a ukázan v schématu 1) s vhodnou opticky aktivní kyselinou, jako je dibenzoyltartrát nebo 10-kafrsulfonová kyselina, s následujícím působením báze, aby se získal opticky čistý amin.

- 35 Jiná cesta k přípravě opticky čistého materiálu by byl odlišný postup od postupů popsaných v schématech. Reakcí komerčně dostupného 3-fluorfenylisokyanátu s komerčně dostupným (R)-glycidyl butyrátem za podmínek podle Herweha a Kauffmanna (Tetrahedron Letters 1971, 809) by se získal odpovídající oxazolidinon v opticky čisté formě s žádanou (S)-konfigurací na C5 oxazolidinonového kruhu. Odstranění butyrátové skupiny reakcí s uhličitánem draselným v methanolu nebo methoxidu sodného v methanolu by dalo odpovídající alkohol, který by se derivatizoval standardními metodami, jako je mesylát s následující substitucí azidem sodným, aby se získal azidomethyl oxazolidinon. Redukce azidu hydrogenací s následující acylací vzniklého aminu reakcí s anhydridem kyseliny octové a pyridinem by dalo klíčový opticky aktivní acetylaminomethyloxazolidinon. S acetylaminomethyloxazolidinonem by bylo nutné
- 40
- 45 zabudování piperazinové skupiny. Nitrace fluoroxazolidinonového derivátů by probíhala za zavedení nitro skupiny převážně v poloze para- k atomu dusíku oxazolidinonového kruhu a ortho- k atomu fluoru v kruhu. Redukce nitro skupiny hydrogenací by dala odpovídající derivát anilinu, který po reakci s hydrochloridem bis(2-chlorethyl)aminu v přítomnosti uhličitanu draselného v refluxujícím diglymu by dal opticky aktivní piperazinový derivát N-((3-((3-fluor-4-(4-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamidu (22), který lze použít k přípravě mnoha příkladů této přihlášky.
- 50

Tyto sloučeniny jsou užitečné pro léčení mikrobiálních infekcí u lidí a jiných teplokrevných živočichů jak parenterální tak perorální aplikací. Ze sloučenin vzorce I jsou methyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidindin)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny a 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidindin)-2-fluorfenyl)-1-piperazinacetonitril nejaktivnější a tedy se jim dává přednost. To jsou příklady obecného vzorce I, kde kruh A je piperazinová skupina.

Farmaceutické komposice podle tohoto vynálezu lze připravit kombinací sloučenin vzorce I podle tohoto vynálezu s pevným či kapalným farmaceuticky přijatelným nosičem a případně s farmaceuticky přijatelnými nastavovadly a excipienty podle standardních a konvenčních technik. Pevné formy komposicí zahrnují prášky, tablety, dispersibilní granule, kapsle, obálky a čípky. Pevným nosičem může být alespoň jedna látka, která může rovněž sloužit jako zřed'ovadla, ochucovadla, solubizéry, mazadla, suspendující činidla a zapouzdřovací činidla. Inertní pevné nosiče zahrnují uhličitán hořečnatý, stearát hořečnatý, mastek, cukr, laktózu, pektin, dextrin, škrob, želatinu, celulóзовé materiály, nízko tající vosk, kakaové máslo a podobně. Například lze zajistit roztoky sloučenin podle tohoto vynálezu rozpuštěné ve vodě a soustavách voda-propylenglykol voda-polyethylenglykol, případně obsahujícími vhodná konvenční barvicí činidla, ochucovadla, stabilizátory a zahušťující činidla.

Farmaceutická komposice podle tohoto vynálezu se s výhodou připraví konvenčními technikami v jednotkové dávkové formě obsahující vhodná množství aktivní složky, to je sloučeniny vzorce I podle tohoto vynálezu.

Kvantita aktivní složky, to je sloučeniny vzorce I podle tohoto vynálezu ve farmaceutické komposici a její jednotková dávková forma se mohou široce měnit v závislosti na dané aplikaci, síle dané sloučeniny a žádané koncentraci. Kvantita aktivní složky se bude obecně měnit mezi 0.5 % až 90 % hmotnostních komposice.

Při terapeutickém použití pro léčení či zvládnání bakteriálních infekcí u teplokrevných živočichů se sloučeniny nebo jejich farmaceutické komposice podávají orálně nebo parenterálně v takové dávce, aby se získala a udržovala koncentrace, to je množství či hladina v krvi aktivní složky u živočicha podrobeného léčení, které bude antibakteriálně účinné. Obecně takové antibakteriálně účinné množství dávky aktivní složky bude v rozmezí od asi 0.1 do asi 100, výhodněji od asi 3.0 do asi 100 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Rozumí se, že dávky se mohou měnit v závislosti na požadavcích pacienta, síle léčené bakteriální infekce a dané použité sloučeniny. Také se rozumí, že počáteční podané dávky se mohou zvýšit nad shora uvedenou horní hranici, aby se rychle dosáhla žádaná hladina v krvi, nebo počáteční dávka může být menší než optimální a denní dávkování se může progresivně zvyšovat během léčení v závislosti na dané situaci. Pokud je to žádoucí, denní dávku lze rozdělit do více dávek pro podávání, příklad dvě až čtyřikrát denně.

Sloučeniny vzorce I podle tohoto vynálezu lze podávat parenterálně, příklad injekcí, třeba intravenózní injekcí nebo jinými parenterálními cestami podávání. Farmaceutické komposice pro parenterální podávání budou obecně obsahovat farmaceuticky přijatelné množství sloučeniny vzorce I jako rozpustnou sůl (kyselou adiční sůl nebo basickou sůl) rozpuštěnou v kapalném farmaceuticky přijatelném nosiči, jako je příklad voda pro injekce a ústoj, aby se získal vhodně pufrovaný isotonický roztok, například mající pH asi 3.5-6. Vhodné ústoj zahrnují například ortofosfát trisodný, hydrogen uhličitán sodný, citrát sodný, N-methylglucamin, L(+)-lysin a L(+)-arginin, aby se jmenovalo aspoň několik zástupců ústojů. Sloučeniny vzorce I se rozpustí v nosiči v množství dostatečném pro vytvoření farmaceuticky přijatelné injektovatelné koncentrace v rozmezí od asi 1 mg/ml do asi 100 mg/ml roztoku. Vzniklá kapalná farmaceutická komposice se bude podávat tak, aby se dosáhlo shora zmíněné antibakteriálně účinné množství dávky. Sloučeniny vzorce I podle tohoto vynálezu se s výhodou podávají orálně v pevné či kapalně dávkové formě.

Antimikrobiální aktivita se testovala in vivo pomocí procedury myšího testu. Skupiny myších samic (šest myší po 18-20 g) dostaly intraperitoneální injekci bakterií, které byly roztaveny těsně před použitím a suspendovány mozkově srdeční infuzí s 4 % pivních kvasnic (*Stafylococcus aureus*) nebo mozkově srdeční infuzí (*Streptococcus species*). Podávalo se antibiotické ošetření v šesti hladinách dávky u každého léku jednu hodinu a pět hodin po injekci buď orální intubací, nebo subkutánní cestou. Přežití se pozorovalo denně po šest dní a vypočítaly se ED₅₀ hodnoty založené na poměru mortality podle probitové analýzy. Předmětné sloučeniny se srovnávaly proti dobře známým antimikrobiálním látkám jako kontrole. Výsledky jsou ukázané v tabulce 1.

Tabulka 1

Aktivita příkladů 1-5 in vivo

Organismus	UC číslo	ED ₅₀ PO (mg/kg)		ED ₅₀ PO (mg/kg)	
		příklad		kontrola	
<i>S. aureus</i>	9213	1	3.8	Vancomycin	1.8
		3	10.4	Vancomycin	1.8
		5	10.0	Vancomycin	4.2
		6	12.0	Vancomycin	2.5
		7	12.0	Vancomycin	0.9
		10	9.4	Vancomycin	1.9
		36	7.9	Vancomycin	1.7
		37	12.6	Vancomycin	1.9
<i>S. aureus</i>	9271	1	4.0	Vancomycin	5.9
<i>S. aureus</i>	6685	1	4.0	Ciproflacin	6.6
<i>S. pyogenes</i>	152	1	2.3	Clindamycin	2.6

V Tabulce 1 sloučeniny podle příkladů jsou následující:

- Příklad 1: methyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-piperazinkarboxylové kyseliny (23),
- Příklad 3: methyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)fenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny (23),
- Příklad 5: N-((3-(4-(3-fluor-4-(4-(2-kyanoethyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)acetamid,
- Příklad 6: 2-hydroxyethyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny,
- Příklad 7: N-((3-(4-(3-fluor-4-(4-((fenylkarbonyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-oxazolidinyl)-methyl)acetamid,
- Příklad 10: (+/-)-N-((3-(4-(4-(1,4-dioxopentyl)-1-piperazinyl)-3-fluorfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)acetamid,
- Příklad 36: (S)-N-((3-(4-(3-fluor-4-(4-(2-methoxyethyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)acetamid
- Příklad 37: (S)-N-((3-(4-(3,5-difluor-4-(4-(2-methoxyethyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)acetamid.

Obecný způsob přípravy methyl esteru 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazin karboxylové kyseliny (23) a ethyl esteru 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazin karboxylové kyseliny (24) je popsán v příkladech 1 a 2, jakož je strukturně představen níže v schématech 1 a 2. (Sloučeniny jsou

- identifikovány chemickým jménem následovaným pro jednoduchost číselným označením ze schémat). Komerčně dostupný difluornitrobenzen (2) reagoval s přebytkem piperazinu, aby se dostal substituční produkt (3). Po ochraně jako derivát terc-butoxykarbonylu (BOC) se dostal (4), redukcí nitro skupiny reakcí se soustavou mravenčan amonný Pd na uhlí se dostal derivát anilinu (5). Ochrana (5) se dosáhla derivátem benzyloxykarbonylu (CBZ) (6), který se allyloval, jak je ukázáno, aby se dostal (7). Osmylace (7) pomocí způsobu Keelyho a VanRheena (Tetrahedron Letters 1973, 1976) dala diol (8), který cyklizoval reakcí s uhlíčitanem draselným v refluxujícím acetonitrilu, aby se dostal oxazolidinon (9). Mesylace (9) za klasických podmínek dala mesylát (10), který se podrobí vytěsnění azidem sodným, aby se získal azid (11). Redukce azidu (11) hydrogenací dala amin (12), který se acyloval in situ anhydridem kyseliny octové a pyridinem, aby se dostal (BOC) chráněný oxazolidinonový meziprodukt, 1,1-dimethylethyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazin karboxylové kyseliny (21).
- Zbavením ochrany pomocí trifluoroctové kyseliny se dostal klíčový meziprodukt pro přípravu analogů, N-((3-(4-(3 fluor-4-(1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl) acetamid (22). Reakce (22) buď s methyl chlormravenčanem, nebo s ethyl chlormravenčanem za výhodných podmínek podle Schottena-Baumann (NaHCO₃/aceton-voda) dala buď methyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny (23), nebo ethyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazin karboxylové kyseliny (24).
- Ačkoliv cesta právě vysvětlená a popsána v příkladě 1 může být použita k přípravě všech sloučenin podle vynálezu, lze použít méně účinný způsob pro přípravu meziproduktů vedoucí k jiným sloučeninám podle vynálezu, jako je N-((2-oxo-3-(4-(4-((fenylkarbonyl)-1-piperaziny)fenyl)-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid (20) a methyl ester 4-(4-(5((acetyl amino)-methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny (19). Například diol (13), připravený z piperazinu a p-fluornitrobenzenu způsobem identickým s popsáním pro diol (8) v schéma 1, reaguje s jedním ekvivalentem buď mesyl chloridu, nebo tosyl chloridu, aby se dostal monoderivatizovaný materiál (14) spolu s nezměněným výchozím materiálem a bisderivatizovaným materiálem. Po chromatografické izolaci mesylátu (14a) nebo tosylátu (14b), reakcí obou materiálů s azidem sodným se získal azidalkohol (15). Reakce (15) s bází vedla k cyklizaci na oxazolidinon (16), který lze zase konvertovat na acetamidový derivát (17) redukcí a acylací v jedné nádobě způsobem popsáním v příkladě 1. Jak je ukázáno, solvolytické zbavení ochrany (17) dalo N-((2-oxo-3-(4-(1-piperaziny)fenyl)-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid (18), který pak lze acylovat, aby se dostaly dva nefluorované analogy, ethyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-fenyl)-1-piperazin karboxylové kyseliny (19) a N-((2-oxo-3-(4-(4-(fenylkarbonyl)-1-piperaziny)fenyl)-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid (20).
- Přípravu analogů methyl esteru 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny (23) a ethyl esteru 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny (24) lze předvídat jednoduše substitucí piperazinu jinými cyklickými aminy, nebo jinými deriváty nitrobenzenu za (2), nebo reakcí N-((3-(4-(3-fluor-4-(1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamidu (22) (nebo jeho analogů) s jinými acylačními a alkylačními činidly.

Příklady provedení vynálezu

50

Příklad 1

methyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny (23)

(a) Příprava 1-(2-fluor-4-nitrofenyl)piperazinu (3):

Roztok 12.0 g (75.42 mmol) 3,4 difluornitrobenzenu v 150 ml acetonitrilu reagoval s 16.24 g (188.6 mmol) piperazinu, s následujícím zahříváním pod zpětným chladičem po 3 hodiny. Roztok se ochladil na pokojovou teplotu a koncentroval se za vakua. Zbytek se zředil 200 ml vody a extrahoval se ethylacetátem (3 X 250 ml). Kombinované organické vrstvy se extrahovaly vodou (200 ml) a nasyceným roztokem NaCl s následujícím sušením nad síranem sodným. Roztok se koncentroval za vakua, aby se získal oranžový olej, který se chromatografoval na 450 g silikagelu se sítím s 9-16 oky na mm² s elucí methylenchloridem, až se eluovaly nejméně polární frakce. Pak eluování pokračovalo s 2 % (objemově) chloroform-methanolem a pak s 10 % (objemově) chloroform-methanolem. Tato procedura dala 13.83 g žádaného piperazinového derivátu (3), teplota tání 68.5-71 °C.

(b) Příprava 1-(terc-butoxykarbonyl)-4-(2-fluor-4-nitrofenyl)piperazinu (4):

K roztoku 12.0 g (53.29 mmol) nitro derivátu (3) v 110 ml tetrahydrofuranu se přidal po kapkách roztok 14.53 g (66.61 mmol) di-terc-butyldikarbonátu v 110 ml tetrahydrofuranu. Po přidání se roztok míchal při pokojové teplotě po 24 hodin. Roztok se koncentroval za vakua a zbytek se chromatografoval na 450 g silikagelu se sítím s 9-16 oky na mm² s elucí s 20 % (objemově) ethylacetátu v hexanu, 30 % (objemově) ethylacetátu v hexanu, a nakonec 50 % (objemově) ethylacetátu v hexanu. Tato procedura dala 16.6 g BOC derivátu (4), jako žlutou pevnou látku, teplota tání 151-153.5 °C.

(c) Příprava 1-(terc-butoxykarbonyl)-4-(2-fluor-4-aminofenyl)piperazinu (5):

Roztok 1.73 g (5.32 mmol) nitro sloučeniny (4) v 30 ml methanolu a 20 ml tetrahydrofuranu a 10 ml ethylacetátu reagoval s 1.68 g (26.59 mmol) mravenčanu amonného a 200 mg 10% paladia na uhlí. Vývoj plynu byl ihned zřejmý a zanikl asi za 30 minut. Směs se míchala přes noc a pak se zfiltrovala přes celit a filtrační koláč se promyl methanolem. Filtrát se koncentroval za vakua, rozpustil v 50 ml ethylacetátu a extrahoval se vodou (2 X 30 ml) a nasyceným roztokem NaCl (30 ml). Sušením nad síranem sodným a koncentrováním za vakua se získalo 1.6 g (asi 100 %) aminu (5), jako hnědá pevná látka, dostatečně čistá pro použití v následujícím kroku.

(d) Příprava 1-(terc-butoxykarbonyl)-4-(2-fluor-4-benzyloxykarbonylamino)piperazinu (6):

K roztoku 1.57 g (5.32 mmol) aminu (5) a 806 mg (0.84 ml, 6.65 mmol) dimethylanilinu v 25 ml tetrahydrofuranu se přidalo po kapkách při -20 °C 1.0 g (0.84 ml, 5.85 mmol) benzyl chlormravenčanu. Roztok se míchal při -20 °C 30 minut, s následujícím ohřátím na pokojovou teplotu. Směs se zředila 125 ml ethylacetátu a extrahovala se vodou (2 X 50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml). Sušení nad síranem sodným a koncentrace za vakua dala nehomogenní materiál, který se adsorboval na silikagelu a chromatografoval na 115 g silikagelu se sítím s 9-16 oky na mm² s elucí s 18 % (objemově) ethylacetátu v hexanu, pak 25 % (objemově) ethylacetátu v hexanu, a nakonec 30 % (objemově) ethylacetátu v hexanu. Tato procedura dala 1.15 g (50 %) CBZ derivátu (6), jako bílou pevnou látku, teplota tání 150-153 °C.

(e) Příprava 1-(terc-butoxykarbonyl)-4-(2-fluor-4-benzyloxy karbonylallylamino)piperazinu (7):

K roztoku 1.15 g (2.68 mmol) CBZ derivátu (6) v 10.2 ml dimethylformamidu se přidalo po dávkách 77 mg (129 ml, 60 % v oleji, 3.21 mmol) hydridu sodného s následujícím mícháním při pokojové teplotě po 30 minut. Roztok reagoval s 356 mg (0.26 ml, 2.95 mmol) allylbromidu, s následujícím mícháním při pokojové teplotě po 18 hodin. Roztok opatrně reagoval se 75 ml vody a extrahoval se diethyletérem (3 X 100 ml). Kombinované organické vrstvy se extrahovaly nasyceným roztokem NaCl (100 ml) a sušily nad síranem sodným. Koncentrace

za vakua se získal nehomogenní materiál, který se rozpustil v methylenchloridu a sušil nad síranem sodným. Koncentrace za vakua dala jantarový olej, který se chromatografoval na 60 g silikagelu se sítem s 9-16 oky na mm² s elucí 25 % (objemově) ethylacetátu v hexanu. Tato procedura dala 1.12 g (90 %) allylového derivátu (7), jako olej.

5

(f) Příprava 1-(terc-butoxykarbonyl)-4-(2-fluor-4-benzoyloxy karbonyl-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-aminofenyl)piperazinu (8):

10 Roztok 2.18 g (4.64 mmol) allylového derivátu a 3.26 g (27.86 mmol) N-methylmorfolin N-oxidu v 21 ml acetonu a 6.4 ml vody reagoval s 5 ml 2.5 % (hmot./obj.) roztoku osmium tetroxidu v terc-butyl alkoholu. Vzniklý roztok se míchal při pokojové teplotě po 24 hodin. Roztok se ochladil na 0 °C a přidalo se 25 ml nasyceného roztoku NaHSO₃ s následujícím mícháním při 0 °C po 15 minut a pak ohřátím na pokojovou teplotu během 2 hodin. Směs se zředila 50 ml vody a nasyceným roztokem NaCl (50 ml). Pak se extrahovalo ethylacetátem (5 X 100 ml).
15 Kombinované organické vrstvy se sušily nad síranem sodným a koncentrovaly se za vakua, aby se získal hnědý olej. Tento materiál se chromatografoval na 150 g silikagelu se sítem s 9-16 oky na mm² s elucí 10 % (objemově) methanolu v chloroformu. Tato procedura dala 2.0 g (86 %) diolu (8) jako bělavou hydroskopickou pevnou pěnu.

20 (g) Příprava 3-(3-fluor-4-(4-terc-butoxykarbonylpiperazin-1-yl)fenyl)-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinonu (9):

Roztok 2.0 g (4.01 mmol) diolu (8) v 20 ml acetonitrilu reagoval s 1.1 g (8.02 mmol) uhličitanu draselného s následujícím zahříváním pod zpětným chladičem po 3 hodiny. Roztok se ochladil
25 na pokojovou teplotu a koncentroval se za vakua. Zbytek se zředil 100 ml ethylacetátu a vzniklý roztok se extrahoval vodou (2 X 50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml). Sušením nad síranem sodným a koncentrováním za vakua se získal olej, který se chromatografoval na 80 g silikagelu se sítem s 9-16 oky na mm² s elucí 20 % (objemově) acetonu v methylenchloridu. Tato procedura dala 1.6 g (100 %) oxazolidinonu (9), jako bílou pevnou látku, teplota tání 144-
30 146.5 °C.

(h) Příprava 3-(3-fluor-4-(4-terc-butoxykarbonylpiperazin-1-yl)fenyl)-5-methansulfonyloxymethyl-2-oxazolidinonu (10):

35 K roztoku 375 mg (0.95 mmol) oxazolidinonu (9) a 144 mg (0.20 ml, 1.42 mmol) v 3.8 ml methylenchloridu se přidalo po kapkách při 0 °C 130 mg (0.09 ml, 1.14 mmol) methansulfonylchloridu. Pak se roztok míchal při 0 °C po 1 hodinu. Roztok se zředil 30 ml methylenchloridu a extrahoval se vodou (2 X 25 ml) a nasyceným roztokem NaHCO₃. Sušením nad síranem sodným a koncentrováním za vakua se získalo 440 mg (98 %) mesylátu (10), jako
40 bílá pevná látka, dostatečně čistá pro použití v následujícím kroku.

(i) Příprava 3-(3-fluor-4-(4-terc-butoxykarbonylpiperazin-1-yl)fenyl)-5-azidomethyl-2-oxazolidinonu (11):

45 Roztok 440 mg (0.93 mmol) mesylátu (10) v 22 ml acetonu reagoval s 604 mg (9.29 mmol) azidu sodného v 6.4 ml vody. Směs se zahřívala pod zpětným chladičem 18 hodin. Roztok se ochladil a přidal se roztok 600 mg azidu sodného v 6.0 ml vody. Směs se opět zahřívala pod zpětným chladičem 18 hodin. Roztok se opět ochladil a přidal se roztok 1.2 g azidu sodného v 12 ml vody s následujícím zahříváním pod zpětným chladičem po 24 hodiny. Roztok se ochladil a zředil
50 60 ml vody. Pak se extrahovalo ethylacetátem (3 X 75 ml). Kombinované organické vrstvy se extrahovaly nasyceným roztokem NaCl (100 ml) a sušily nad síranem sodným. Koncentrace za vakua dala 358 mg (92 %) azidu (11), jako bílou pevnou látku, teplota tání 130.5-132.5 °C, dostatečně čistou pro použití v následujícím kroku.

(j) Příprava 3-(3-fluor-4-(4-terc-butoxykarbonylpiperazin-1-yl)fenyl)-5-aminomethyl-2-oxazolidinonu (12) a 3-(3-fluor-4-(4-terc-butoxykarbonylpiperazin-1-yl)fenyl)-5-acetylaminomethyl-2-oxazolidinonu (21):

5 Roztok 1.42 g (3.38 mmol) azidu (11) v 200 ml ethylacetátu reagoval s 400 mg 10% paládia na uhlí s následující hydrogenací při atmosférickém tlaku po 48 hodin. Vzniklý ethylacetátový roztok (12) reagoval s 1.34 g (1.37 ml, 16.9 mmol) pyridinu a 870 mg (0.80 ml, 8.5 mmol) anhydridu kyseliny octové s následujícím mícháním při pokojové teplotě po 48 hodin. Roztok opět reagoval s 1.37 ml pyridinu a 0.80 ml, anhydridu kyseliny octové s následujícím mícháním
10 při pokojové teplotě po 48 hodin. Roztok se zfiltraval přes celit a filtrační koláč se promyl ethylacetátem. Filtrát se promyl vodou (4 X 50 ml), 1.0 M roztokem CuSO₄ a opět vodou (50 ml). Sušení nad síranem sodným a koncentrování za vakua dalo pěnu, která se zředila methylenchloridem a míchala 1 hodinu s nasyceným roztokem hydrogen uhličitanu sodného. Směs se extrahovala methylenchloridem a kombinované organické vrstvy se sušily nad síranem
15 sodným. Koncentrací za vakua se získal jantarový olej, který se chromatografoval na 74 g silikagelu se sítem s 9-16 oky na mm² s elucí 2 % (objemově) methanolu v methylenchloridu a pak 5 % (objemově) methanolu v methylenchloridu. Tato procedura dala 1.19 g (81 %) 3-(3-fluor-4-(4-terc-butoxykarbonylpiperazin-1-yl)fenyl)-5-acetylaminomethyl-2-oxazolidinonu (21) jako bělavou pevnou pěnu, teplota tání 162-164 °C.

20

(k) Příprava N-((3-(4-(3-fluor-4-(1-piperaziny))fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)acetamid(22):

Roztok 1.19 g (2.73 mmol) BOC derivátu 3-(3-fluor-4-(4-terc-butoxykarbonylpiperazin-1-yl)fenyl)-5-acetylaminomethyl-2-oxazolidinonu (21) v 40 ml methylenchloridu reagoval při 0 °C
25 s 15 ml trifluoroctové kyseliny. Pak se roztok míchal při 0 °C s následujícím ohřátím na pokojovou teplotu, kdy reakce skončila. Roztok se koncentroval za vakua. Zbytek se zředil 200 ml ethylacetátem a nasyceným roztokem hydrogen uhličitanu sodného. Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem a bylo zřejmé, že velká část produktu zůstala ve vodné vrstvě. Extrahovalo se ethylacetátem a sušilo nad síranem sodným. Koncentrace za vakua dala 179 mg
30 jantarový olej. Tento materiál se podrobil radiální chromatografii na 2 mm desce s elucí 10 % (objemově) methanolu v chloroformu. Tato procedura dala 81 mg (57 %) N-((3-(4-(3-fluor-4-(1-piperaziny))fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)acetamidu (22) jako bělavou pevnou pěnu.

(l) Příprava methyl esteru 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny (23)

35 Roztok 120 mg (0.36 mmol) N-((3-(4-(3-fluor-4-(1-piperaziny))fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)acetamidu a 30 mg (0.71 mmol) pevného hydrogen uhličitanu sodného v 1.5 ml acetonu a 0.7 ml vody reagoval při 0 °C s 37 mg (0.30 ml, 0.39 mmol) methyl chlormravenčanu. Roztok
40 se míchal při 0 °C 1 hodinu, s následujícím zředěním 20 ml vody. Směs se extrahovala s 30 ml ethylacetátu a organická vrstva se pak extrahovala vodou (2 X 10 ml) a nasyceným roztokem hydrogen uhličitanu sodného (10 ml). Sušení nad síranem sodným a koncentrace za vakua dala 95 mg surového produktu. Tento materiál se podrobil radiální chromatografii na 2 mm desce s elucí 33 % (objemově) acetonu v methylenchloridu. Tato procedura dala methyl ester 4-(4-(5-
45 ((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny (23), jako bílou pevnou látku, teplota tání 177-179 °C.

Příklad 2

50

Ethyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny (23)

Sledovala se stejná procedura jako v příkladě 1, kroky a-k. Pak roztok 100 mg (0.30 mmol) N-((3-(4-(3-fluor-4-(1-piperaziny))fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamidu (23) (produkt kroku k shora) a 50 mg (0.59 mmol) pevného hydrogen uhličitanu sodného v 2 ml acetonu a 1 ml vody reagoval při 0 °C s 35 mg (0.31 ml, 0.33 mmol) ethyl chlormravenčanu. Roztok se míchal při 0 °C 2 hodiny, s následujícím ohřátím na pokojovou teplotu během 18 hodin. Roztok se zředil 30 ml vody extrahoval se 40 ml ethylacetátu. Organická vrstva se pak extrahovala vodou (30 ml) a nasyceným roztokem hydrogen uhličitanu sodného (30 ml). Sušení nad síranem sodným a koncentrace za vakua dala bílou pevnou látku. Tento materiál se podrobil radiální chromatografii na 2 mm desce s elucí 2 % (objemově) methanolu v chloroformu. Tato procedura dala 70 mg (58 %) ethyl esteru 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny (24), jako bílou pevnou látku, teplota tání 224-226 °C.

Příklad 3

Methyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)fenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny (23),

Podle postupu příkladu 1 se připravila tato sloučenina náhradou výchozího materiálu 3,4-difluornitrobenzenu (2) 4-fluornitrobenzenem.

Příklad 4

((2-oxo-3-(4-(4-fenylkarbonyl)-1-piperaziny))fenyl)-5-oxazolidinyl)methylacetamid

Podle postupu příkladu 2 se připravila tato sloučenina náhradou výchozího materiálu 3,4-difluornitrobenzenu (2) 4-fluornitrobenzenem.

Příklad 5

N-((3-(4-(3-fluor-4-(4-(2-kyanoethyl)-1-piperaziny))fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid

Roztok 75 mg (0.22 mmol) N-((3-(4-(3-fluor-4-(1-piperaziny))fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamidu (22) (příklad 1, krok k) v 5 ml methanolu reagoval s 13 mg (0.017 ml, 0.33 mmol) akrylonitrilu s následujícím zahříváním pod zpětným chladičem po 3 hodiny. Roztok se ochladil a koncentroval se za vakua. Zbytek se podrobil radiální chromatografii na 4 mm desce s elucí 5 % (objemově) methanolu v chloroformu. Tato procedura dala 84 mg (97 %) žádaného nitrilu, N-((3-(4-(3-fluor-4-(4-(2-kyanoethyl)-1-piperaziny))fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamidu, jako bílou pevnou látku, teplota tání 125-130 °C.

Příklad 6

2-hydroxyethyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)fenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny,

Roztok 75 mg (0.22 mmol) N-((3-(4-(3-fluor-4-(1-piperaziny))fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methylacetamidu (22) (příklad 1, krok k) v 3 ml acetonu a 2 ml vody reagoval s 21 mg (0.25 mmol) pevného hydrogen uhličitanu sodného. Následovalo ochlazení na 0 °C. Směs reagovala s roztokem 54 mg (0.25 mmol) 2-benzylxyethyl chlormravenčanu v 2 ml acetonu. Roztok se nechal během 22 hodin ohřát na pokojovou teplotu. Směs se zředila 30 ml ethylacetátu

a extrahovala se vodou (3 X 30 ml) a nasyceným roztokem hydrogen uhličitanu sodného (20 ml). Sušení nad síranem sodným a koncentrace za vakua dala bílou pevnou látku. Tento materiál se podrobil radiální chromatografii na 4 mm desce s elucí 20 % (objemově) acetonu v methylenchloridu. Tato procedura dala 113 mg (asi 100 %) chlormravenčanu, 2-hydroxyethyl esteru 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny, jako bílou pevnou látku, teplota tání 121-123 °C. Roztok tohoto materiálu v 5 ml methanolu reagoval s 35 mg 10% paládia na uhlí s následující hydrogenolýzou při atmosférickém tlaku po 1 hodinu. Směs se zfiltrovala přes celit a filtrační koláč se promyl methanolem. Filtrát se koncentroval za vakua, což dalo bílou pevnou látku. Tento materiál se podrobil radiální chromatografii na 2 mm desce s elucí 5 % (objemově) methanolu v chloroformu, pak 10 % (objemově) methanolu v chloroformu. Tato procedura dala 76 mg (82 %) hydroxyethyl chlormravenčanu, 2-hydroxyethyl esteru 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny, jako bílou pevnou látku, teplota tání 203-206 °C.

Příklad 7

N-((3-(4-(3-fluor-4-(4((fenylkarbonyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid,

Podle postupu příkladu 1 se připravila tato sloučenina z 100 mg (0.297 mmol) N-((3-(4-(3-fluor-4-(1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)acetamidu (22) (příklad 1, krok k) náhradou methyl chlormravenčanu benzoylchloridem. Tyto procedury daly N-((3-(4-(3-fluor-4-(4((fenylkarbonyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid jako jemný bílý prášek, teplota tání 184-187 °C.

Příklad 8

2-methoxyethyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny

Roztok 75 mg (0.25 mmol) piperazinového derivátu (22) v 4 ml acetonu a 2 ml vody reagoval s 21 mg (0.25 mmol) hydrogen uhličitanu sodného. Následovalo ochlazení na 0 °C. Směs reagovala s roztokem 35 mg (0.25 ml, 3.0 mmol) 2- methoxyethyl chlormravenčanu. Roztok se nechal během 22 hodin ohřát na pokojovou teplotu. Směs se zředila 30 ml ethylacetátu a extrahovala se vodou (3 X 20 ml) a nasyceným roztokem hydrogen uhličitanu sodného (20 ml). Kombinované vodné vrstvy se extrahovaly ethylacetátem (3 X 20 ml) a kombinované organické vrstvy se sušily nad síranem sodným a koncentrovaly za vakua, což dalo bílou pevnou látku. Tento materiál se podrobil radiální chromatografii na 4 mm desce s elucí 20 % (objemově) acetonu v methylenchloridu. Tato procedura dala 92 mg (96 %) žádané sloučeniny, jako bílou pevnou látku.

Příklad 9

4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinacetonitril

Roztok 75 mg (0.25 mmol) piperazinového derivátu (22) v 4 ml acetonu a 2 ml vody reagoval s 21 mg (0.25 mmol) hydrogen uhličitanu sodného. Následovalo ochlazení na 0 °C. Směs reagovala s roztokem 226 mg (0.190 ml, 3.0 mmol) čerstvě destilovaného chloracetonitrilu. Roztok se nechal během 60 hodin ohřát na pokojovou teplotu. Směs se zředila 35 ml ethylacetátu a extrahovala se vodou (3 X 20 ml) a nasyceným roztokem hydrogen uhličitanu sodného (20 ml).

Kombinované vodné vrstvy se extrahovaly ethylacetátem (3 X 20 ml) a kombinované organické vrstvy se sušily nad síranem sodným a koncentrovaly za vakua, což dalo bílou pevnou látku. Tento materiál se podrobil radiální chromatografii na 4 mm desce s elucí 5 % (objemově) methanolu v chloroformu. Tato procedura dala 80 mg (96 %) žádaného nitrilu, jako lesklá bílá pevná látka.

Příklad 10

- 10 (+/-)-N-((3-(4-(4-(1,4-dioxopentyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid, (Y = MeCO(CH₂)₂CO-, mono F, racemický)

Sloučenina z příkladu 1(k) shora reagovala s 0.041 g levulinové kyseliny, 0.083 g 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) karbodiimidu a 0.005 g N,N-dimethylaminopyridinu a směs se míchala 2 dny při 20 °C. Po zpracování extrakcí pomocí methylenchloridu se dostalo 0.139 g zbytku. Ten se čistil kapalnou chromatografií za středního tlaku na silikagelu s elucí 5 % (objemově) methanolu v ethylacetátu, což dalo 0.118 g bílé pevné látky, teplota tání 148-150 °C.

20 Příklad 11

N-((3-(4-(4-(1,4-dioxopentyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid, (S)- (Y = stejné jako shora, diF, opticky aktivní).

- 25 Podle postupu příkladu 10 se připravila tato sloučenina z výchozí trifluoracetátové soli piperazinu U-99472 (její přípravu viz níže). 0.291 g této soli dalo po preparativní TCL (1.000 mm, 20 % (objemově) acetonu v methylenchloridu 0.103 g pěnivě bílé pevné látky, teplota tání 52-56 °C.

30

Příklad 12

(+/-)-N-((3-(4-(4-(1-oxo-6-oxa-7-fenyl)heptyl)-1-piperaziny)-3-fluorfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)acetamid, (Y = Ph-CH₂-O(CH₂)₄CO-)

35

Podle postupu příkladu 10 se připravila tato sloučenina náhradou levulinové kyseliny kyselinou 5-benzyloxyvalerovou. 0.101 g sloučeniny z příkladu 1(k) shora dalo po kapalně chromatografii za středního tlaku s elucí 10 % (objemově) methanolu v ethylacetátu 0.130 g titulní sloučeniny, TCL R_f = 0.24.

40

Příklad 13

- 45 (+/-)-N-((3-(4-(4-(1-oxo-5-hydroxypentyl)-1-piperaziny)-3-fluorfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid, (Y = HO-(CH₂)₄CO-)

Sloučenina z příkladu 12 (66 mg) se rozpustila v 5 ml methanolu a baňka se třikrát evakuovala a naplnila dusíkem. Ke směsi se přidalo 0.034 g paladiové černi a baňka se třikrát evakuovala a naplnila vodíkem. Směs se míchala pod vodíkem po 3 hodiny, pak se zfiltróvala přes rozsivkovou zeminu a promyla methanolem. Filtrát se odpařil. Zbytek se třel s chloroformem. Vysrážela se bílá pevná látka. Ta se sebrala, čímž se získala titulní sloučenina, R_f = 0.07 (methanolu v ethylacetátu, 10 % objemově), teplota tání 171-172 °C.

Příklad 14

5 N-((3-(3,5-difluor-4-(4-(5-R,S-methyl-(1,3-dioxa-2-oxo)cyklopentyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)acetamid, -(5S) (Y = cyklický karbonát, opticky aktivní na oxazolidinonu, ale racemický na cyklickém karbonátu, diF)

BOC-piperazin, diF, opticky aktivní sloučenina (0.094 g reagovala s 1.0 ml trifluoroctové kyseliny v 1.5 ml methylenchloridu při 0 °C po 50 minut a pak se směs nechala ohřát na 20 °C. Odstranění těkavých látek za vakua dalo červený olej (trifluoracetát U-99472). K tomu se přidala
10 0.069 g chlormethylethylen karbonátu a 0.069 g uhličitane draselného v acetonitrilu a směs se zahřívala pod zpětným chladičem po 1 den. Směs se zfiltrovala a odpařila za vakua, což dalo žlutý olej. Ten se čistil kapalnou chromatografií za středního tlaku na silikagelu s gradientovou elucí 5-10 % (objemově) methanolu v methylenchloridu, s následující preparativní TCL (7 % (objemově) methanolu v methylenchloridu), což dalo 0.022 g bílé pevné látky, teplota tání 106-
15 111 °C.

Příklad 15

20 N-((3-(3,5-difluor-4-(4-(1-oxo-2-methoxyethyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)-acetamid, (S)- (Y = MeOCH₂CO -opticky aktivní, diF)

K roztoku trifluoracetátové soli piperazinu (0.192 g) v 3 ml methylenchloridu a 1.0 ml triethylaminu pod dusíkem se při 0 °C přidalo 0.071 g methoxyacetylchloridu. Směs se míchala
25 při 0 °C, pak se zpracovala vodnou extrakcí s methylenchloridem. Organická vrstva se sušila nad síranem sodným a koncentrovala na 5-10 ml a ochladila. Pevná látka se sebrala a rekrystalovala z ethylacetátu, aby se získalo 44 mg bílé pevné látky, teplota tání 239-241 °C.

30 Příklad 16

(+/-)-N-((3-(4-(4-(N-karbobenzyloxy)-2-amino-1-oxo-ethyl)-1-piperazinyl))-3-fluorfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)acetamid, (Y = PhCH₂O₂CNHCH₂CO- racemický mono F)

35 K sloučenině z příkladu 1(k) se přidalo 0.085 g N-karbobenzyloxyglycinu v 4 ml tetrahydrofuranu a 2 ml vody, pak se upravilo pH na asi 4 přidavkem 3 N kyseliny chlorovodíkové, pak se přidalo 0.203 g 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) karbodiimidu. Směs se míchala při 20 °C 1 hodinu, pak se přidalo dalších 0.101 g N-karbobenzyloxyglycinu a 0.225 g 1-ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl)karbodiimidu. pH se upravilo ze 3 na 4 až 5 přidavkem 2 N hydroxidu
40 sodného a směs se míchala přes noc. Po zpracování extrakcí s ethylacetátem se organické vrstvy koncentrovaly a zbytek se čistil koncentrováním z methylenchloridu a methanolu, pak třením z methanolu, aby se získalo 42 mg bílé pevné látky, teplota tání 189-191 °C.

45 Příklad 17

(S)-N-((3-(4-(4-kyanomethyl)-1-piperazinyl)-3-fluorfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid (U-97665)

50 Následující kroky demonstrují přípravu mono F substituovaných produktů podle tohoto vynálezu.

(a) 1,1-dimethylethyl ester (S)-4-(4-(5-hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piper-azinkarboxylové kyseliny (2)

K roztoku 7.5 g (17.5 mmol) CBZ derivátu 1 v 240 ml tetrahydrofuranu se při -78 °C přidalo po kapkách 12.0 ml (1.6 M, 19.25 mmol) n-butyllithia v hexanu během asi 3 minut. Roztok se míchal při -78 °C 30 minut, následovalo přidání po kapkách 2.78 g (2.78 ml, 19.25 mmol) čistého R-(-)-glycidyl butyrátu během asi 5 minut s následujícím ohřátím na 0 °C a pak snad na pokojovou teplotu během 18 hodin. Směs se zředila methylenchloridem a extrahovala se vodou a nasyceným roztokem NaCl. Organická vrstva se sušila nad síranem sodným a koncentrace za vakua dala gumovitý zbytek. Tento materiál se rekrystaloval z horkého ethylacetátu s trochou hexanu, aby se získalo 6.4 g (93 %) žádaného produktu, teplota tání 130.5-130 °C.

10

(b) 1,1-dimethylethyl ester (S)-4-(4-(5-methansulfonyloxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny (3)

15

Roztok 2.88 g (7.28 mmol) alkoholu 2 v 32 ml methylenchloridu reagoval při 0 °C s 1.29 g (1.77 ml, 12.7 mmol) triethylaminu a pak s 1.04 g (0.70 ml, 9.10 mmol) methansulfonylchloridu. Roztok se míchal při 0 °C 15 minut, s následujícím zředěním methylenchloridem a extrahováním vodou. Sušení nad síranem sodným a koncentrace za vakua 3.4 g (98 %) mesylátu (3) jako lehce růžovou pevnou látku. Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením: vypočteno pro $C_{20}H_{28}FN_3O_7S$ 473.1632, nalezeno: 473.1631, dostatečně čisté pro použití v následujícím kroku.

20

(c) 1,1-dimethylethyl ester (S)-4-(4-(5-azidomethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny (4).

25

Roztok 16.8 g (35.5 mmol) mesylátu (3) v 400 ml dimethylformamidu reagoval s 11.5 g (177.5 mmol) azidu sodného. Následovalo 16 hodinové zahřívání na 60 °C. Roztok se zředil ethylacetátem a extrahoval vodou. Organická vrstva se sušila nad síranem sodným a koncentrovala za vakua, což dalo 14.9 g (100 %) azidu (4), jako lehce žlutou pevnou látku, teplota tání 101-104 °C, dostatečně čistou pro použití v následujícím kroku.

30

(d) 1,1-dimethylethyl ester (S)-4-(4-(5-acetylmethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny (5)

35

Roztok azidu (4) (14.92 g, 35.5 mmol) v 2000 ml ethylacetátu reagoval s 2 g 10% paladia na uhlí s následující hydrogenací při atmosférickém tlaku po dobu 24 hodin. Baňka se promyla dusíkem s následujícím postupným přidáváním 14.0 g (14.4 ml, 177.5 mmol) pyridinu a 9.1 g (8.4 ml, 88.8 mmol) anhydridu kyseliny octové. Směs se míchala při pokojové teplotě 72 hodin. Roztok se zfiltraval přes celit. Filtrát se promyl vodou, 1.0 M roztokem $CuSO_4$. Sušení a koncentrování za vakua dalo hnědou pevnou látku, která se čistila chromatografií, aby se dostalo 12.7 g (82 %) produktu (5), jako prášková bílá pevná látka, teplota tání 153-159 °C.

40

(e) (S)-N-((3-(4-(3-fluor-4-(1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)methyl)-acetamid

45

35 ml trifluoroctové kyseliny reagovalo při 0 °C s 5.0 g (11.6 mmol) BOC produktu s následujícím ohřátím na pokojovou teplotu během 1 hodiny. Roztok se koncentroval za vakua, což dalo zbytek, který se rozpustil ve vodě a míchal s 125 ml iontově výměnné pryskyřice AGI-X8 (OH^- forma) po 2.5 hodiny. Pryskyřice se odstranila zfiltrováním a kombinované filtráty se sušily vymrazováním, aby se získalo 2.7 g (69 %) žádané titulní sloučeniny, teplota tání 73-76 °C, jako kypřá bílá pevná látka.

50

(f) (S)-N-((3-(4-(4-kyanomethyl)-1-piperazinyl)-3-fluorfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid:

Roztok 2.42 g (7.2 mmol) sloučeniny (e) shora v 242 ml acetonu a 74 ml vody se ochladil na 0 °C a pak reagoval s 1.20 g (14.4 mmol) hydrogen uhličitanu sodného. Následovalo přidání 26.2 g (22.0 ml, 350 mmol) chloracetonitrilu. Roztok se pak nechal během 36 hodin ohřát na pokojovou teplotu. Směs se zředila ethylacetátem a extrahovala se vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného (20 ml). Sušilo se nad síranem sodným a koncentrovalo za vakua, což dalo bělavou pevnou látku, která se čistila chromatografií na silikagelu s elucí soustavou rozpouštědel methanol/chloroform. Tyto procedury daly 2.2 g (82 %) titulní sloučeniny, jako kyprá bílá pevná látka, teplota tání 166-167 °C.

10

Příklad 18

(S)-N-((3-(4-(4-kyanomethyl)-1-piperaziny)-3,5-difluorfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid:

15

Podle postupu příkladu 17 se připravila titulní sloučenina, bílý prášek, teplota tání 150-154 °C, náhradou difluorpiperazinového derivátu (S)-N-((3-(3,5-difluor(4-(1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamidu za monofluor derivát z příkladu 17(e).

20

Příklad 19

(+/-)-N-((3-(4-(4-(2-kyanomethyl)-1-piperaziny)-3-fluorfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid:

25

Roztok 75 mg (0.22 mmol) racemátu z příkladu 17(e) v 5 ml methanolu reagoval s 13 mg (0.17 ml, 0.25 mmol) akrylonitrilu s následujícím zahříváním pod zpětným chladičem po 3 hodiny. Roztok se koncentroval za vakua. Zbytek se podrobil radiální chromatografii s elucí 5 % (objemově) methanolu v chloroformu, pak 10 % (objemově) methanolu v chloroformu. Tato procedura dala 84 mg (97 %) titulní sloučeniny, jako bílá pevná látka, teplota tání 125-130 °C.

30

Příklad 20

(+/-)-N-((3-(4-(4-(2-kyano-2-propyl)-1-piperaziny)-3-fluorfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid:

35

Roztok 75 mg (0.22 mmol) racemátu z příkladu 17(e) v 1 ml suchého acetonitrilu reagoval postupně s 5 mg (0.03 mmol) bezvodého chloridu zinečnatého, 26 mg (0.033 ml, 0.45 mmol) suchého acetonu a 44 mg (0.059 ml, 0.45 mmol) trimethyl silylkyanidu. Roztok se zahřívá pod zpětným chladičem po 18 hodin. Směs se zředila ethylacetátem a extrahovala se vodou. Sušilo se nad síranem sodným a koncentrovalo za vakua, což dalo světlehnědou pevnou látku, která se podrobila radiální chromatografii s elucí 5 % (objemově) methanolu v methylenchloridu, pak 10 % (objemově) methanolu v chloroformu. Tato procedura dala 36 mg (40 %) titulní sloučeniny, jako bílá pevná látka, teplota tání 139-143 °C.

45

Příklad 21

(S)-N-((3-(4-(4-(4-kyanotetrahydropyran-4-yl)-1-piperaziny)-3-fluorfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid:

50

Roztok 50 mg (0.15 mmol) racemátu z příkladu 17(e) v 2 ml suchého acetonitrilu reagoval postupně s 3 mg (0.02 mmol) bezvodého chloridu zinečnatého, 30 mg (0.028 ml, 0.30 mmol)

tetrahydropyran-4-onu a 29 mg (0.040 ml, 0.30 mmol) trimethyl silylkyanidu. Roztok se zahřívá pod zpětným chladičem po 30 hodin. Směs se zředila ethylacetátem a extrahovala se vodou. Sušilo se nad síranem sodným a koncentrovalo za vakua, což dalo lehce žlutou pevnou látku, která se podrobila radiální chromatografii s elucí rozpouštědlovou soustavou methanol/methylenchlorid. Tato procedura dala 24 mg (36 %) titulní sloučeniny, jako bílá pevná látka, teplota tání 134-137 °C.

Příklad 22

(+/-)-N-((3-(3-fluor-4-(4-formyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-acetamid:

Roztok 250 mg (0.267 mmol) racemátu z příkladu 17(e) v 4 ml THF a 2 ml vody reagoval s 11 mg (0.009 ml, 0.243 mmol) kyseliny mravenčí a pak se upravilo pH na 4.5 přidávkem 0.1 N vodné kyseliny chlorovodíkové, potom se přidalo 0.153 g hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu v 1 ml vody. Směs se míchala při pokojové teplotě a upravilo se pH na 4.5 přidávkem 2 N hydroxidu sodného a 0.1 N kyseliny chlorovodíkové. Po 1 hodinovém míchání se přidal další karbodiimid (100 mg, 0.53 mmol) a kyselina mravenčí (30 mg, 0.80 mmol) za míchání při pokojové teplotě po 16 hodin. Směs se zředila vodou a extrahovala se ethylacetátem. Organická vrstva se pak extrahovala nasyceným roztokem hydrogen uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Sušení nad síranem sodným a koncentrace za vakua dala bílou pevnou látku. Tento materiál se podrobil chromatografii na silikagelu s elucí soustavou rozpouštědel methanol/methylenchlorid, což dalo 0.094 g (97 %) titulní sloučeniny jako bílá pevná látka, teplota tání 190-193.5 °C.

Příklad 23

Methyl ester (S)-N-4-(-5-acetylaminomethyl)-2-oxo-3-oxazolidin)-2-fluorfenyl)-1-piperazin-karboxylové kyseliny

Roztok sloučeniny z příkladu 17(e) v 22 ml acetonu a 11 ml vody reagoval s 150 mg (1.80 mmol) hydrogen uhličitanu sodného. Následovalo ochlazení na 0 °C. Směs reagovala s roztokem 170 mg (0.14 ml, 1.8 mmol) 2-methyl chlormravenčanu. Po 2 hodinách se směs zředila ethylacetátem a extrahovala se vodou a nasyceným roztokem hydrogen uhličitanu sodného. Sušilo se nad síranem sodným a koncentrovalo za vakua, což dalo bílou pevnou látku, která se čistila chromatografií na silikagelu s elucí soustavou rozpouštědel aceton/methylenchlorid. Tyto procedury daly 0.494 g (77 %) titulní sloučeniny jako bílá pevná látka, teplota tání 179.5-182 °C.

Příklad 24

methyl ester (S)-N-4-(-5-acetylaminomethyl)-2-oxo-3-oxazolidin)-2-fluorfenyl)-1-piperazin-karboxylové kyseliny

Podle postupu příkladu 23 se připravila titulní sloučenina náhradou difluorpiperazinu (7) za sloučeninu 17(e), jako bílý prášek, teplota tání 175-178 °C.

Příklad 25

(+/-)-N-((3-(4-(3-fluor-4-(fenylkarbonyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-acetamid:

Podle postupu příkladu 23 se připravila titulní sloučenina (s použitím racemátu z příkladu 17 (e)) jako bílý prášek, teplota tání 184-187 °C, náhradou methyl chlormravenčanu benzoylchloridem.

5 Příklad 26

2-methoxyethyl ester (+/-)-4-4-(5-acetylaminomethyl)-2-oxo-3-oxazolidin)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny

10 Roztok 75 mg (0.25 mmol) piperazinového derivátu z příkladu 25 v 4 ml acetonu a 2 ml vody reagoval s 21 mg (0.25 mmol) hydrogen uhličitanu sodného. Následovalo ochlazení na 0 °C. Směs reagovala s roztokem 35 mg (0.25 ml, 3.0 mmol) 2-methoxyethyl chlormravenčanu. Roztok se nechal během 22 hodin ohřát na pokojovou teplotu. Směs se zředila ethylacetátem a extrahovala se vodou, nasyceným roztokem kyselého uhličitanu sodného a nasyceným
15 roztokem chloridu sodného. Organické vrstvy se sušily nad síranem sodným a koncentrovaly za vakua, což dalo bílou pevnou látku. Tento materiál se podrobil radiální chromatografii s elucí 30 % (objemově) acetonu v methylenchloridu. Tato procedura dala 92 mg (96 %) titulní sloučeniny, jako bílé pevné látky s teplotou tání 166 až 167 °C.

20 Příklad 27

2-methoxyethyl ester (S)-4-4-(5-acetylaminomethyl)-2-oxo-3-oxazolidin)-2,6-difluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny.

25 Podle postupu příkladu 26 se připravila titulní sloučenina jako bílá pevná látka, teplota tání 154.5-156 °C, náhradou difluorpiperazinu (7) za sloučeninu 17(e).

30 Příklad 28

2-(fenylmethoxy)ethyl ester (+/-)-4-4-(5-acetylaminomethyl)-2-oxo-3-oxazolidin)-2,6-difluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny

35 Roztok 208 mg (0.25 mmol) sloučeniny z příkladu 25 v 3 ml acetonu a 2 ml vody reagoval s 21 mg (0.25 mmol) hydrogen uhličitanu sodného. Následovalo ochlazení na 0 °C. Směs reagovala s roztokem 54 mg (0.25 mmol) 2-(fenyl methoxy) ethyl chlormravenčanu v 2 ml acetonu. Roztok se nechal během 22 hodin ohřát na pokojovou teplotu. Směs se zředila ethylacetátem a extrahovala se vodou a nasyceným roztokem hydrogen uhličitanu sodného.
40 Sušilo se nad síranem sodným a koncentrovalo za vakua, což dalo bílou pevnou látku. Tento materiál se podrobil radiální chromatografii na 4 mm desce s elucí 20 % (objemově) acetonu v methylenchloridu. Tato procedura dala 113 mg (100 %) titulní sloučeniny, jako bílou pevnou látku, teplota tání 121-123 °C.

45 Příklad 29

2-(fenylmethoxy)ethyl ester (S)-4-4-(5-acetylaminomethyl)-2-oxo-3-oxazolidin)-2,6-difluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny

50 Podle postupu příkladu 28 se připravila titulní sloučenina náhradou difluorpiperazinu (7) za sloučeninu 17(e), jako bílá pevná látka, teplota tání 108-110 °C.

Příklad 30

2-hydroxyethyl ester (+/-)-4-4-(5-acetylaminomethyl)-2-oxo-3-oxazolidin)-2,6-difluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny

5

Roztok 113 mg sloučeniny z příkladu 28 v 5 ml methanolu reagoval s 35 mg 10% paládia na uhlí s následující hydrogenací při atmosférickém tlaku po 1 hodinu. Směs se zfiltrovala přes celit a filtrační koláč se promyl methanolem. Filtrát se koncentroval za vakua, což dalo bílou pevnou látku. Tento materiál se podrobil radiální chromatografii s elucí rozpouštědlovou soustavou methanolu v chloroformu. Tato procedura dala 76 mg (82 %) titulní sloučeniny, jako bílá pevná látka, teplota tání 203-206 °C.

10

Příklad 31

15

(S-R)-((3-(3,5-difluor-4-(4-tetrahydro-2-furanyl)karbonyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid:

20

pH roztoku 100 mg (0.28 mmol) difluorpiperazinového derivátu (S)-((3-(3,5-difluor-4-(1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamidu a 144 mg (1.25 mmol) (R)-2-tetrahydrofuranové kyseliny v 4 ml tetrahydrofuranu a 2 ml vody se upravilo pH na 4.5 přidavkem 2 N hydroxidu sodného, tento roztok reagoval s roztokem 324 mg (1.69 mmol) hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu v 2 ml vody, pH roztoku se udržovalo na 4.6 přidavkem 2 N hydroxidu sodného za míchání při pokojové teplotě po 1.5 hodiny. Směs se zředila vodou a extrahovala se ethylacetátem. Kombinované organická vrstva se sušila nad síranem sodným a koncentrovala za vakua, což dalo hnědou pevnou látku, která se podrobila radiální chromatografii s elucí soustavou rozpouštědel methanolu v chloroformu. Tato procedura dala 106 mg (83 %) titulní sloučeniny. Amid byl bílá pevná látka, teplota tání 198-200 °C.

25

30

Příklad 32

(S-R)-((3-(3,5-difluor-4-(4-(2-1-piperidinyl)ethyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)-acetamid:

35

Následující kroky demonstrují přípravu difluor substituovaných meziproduktů podle tohoto vynálezu.

(a) 2,6-difluor-4-nitrobenzen(trifluormethan)sulfonát

40

2,6-difluor-4-nitrofenol (31.55 g, 180.19 mmol) se spojil s methylenchloridem (300 ml) a pyridinem (29.15 ml, 360.38 mmol). Vzniklá suspenze se ochladila na 0 °C v ledové lázni a pak se přidal po kapkách triflát anhydrid (31.8 ml, 189.2 mmol) během 45 minut. Roztok se nechal míchat při 0 °C 45 minut a pak se uložila přes noc v chladničce (5 °C). Konec reakce se určil TLC (15 % ethylacetát/hexan, krátkovlnné UV). Reakční směs se koncentrovala za sníženého tlaku a pak se zpracovala jak vodou (50 ml), tak ethylacetátem (100 ml) a promývala 1 N kyselinou chlorovodíkovou, až promytí bylo kyselé. Vodná fáze se extrahovala zpět ethylacetátem (2 X 200 ml). Ethylacetátové extrakty se spojily a opět promyly 1 N kyselinou chlorovodíkovou (400 ml) a jednou solankou (400 ml). Organická vrstva se sušila nad síranem sodným, zfiltrovala a koncentrovala, což dalo načervenalé zlatý olej. Ačkoliv olej byl podle NMR čistý, spojil se se surovými produkty dvou dalších várek a chromatografoval na silikagelu (550 g), syčeného 5 % ethylacetátu. Eluce 2 litry jak 5 % ethylacetátu, tak 10 % ethylacetátu, dala 95 % celkový výtěžek titulní sloučeniny, jako světle žlutý olej. Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením: vypočteno pro $C_7H_2F_5NO_5S$ 306.9574, nalezeno: 306.9590.

45

50

(b) 1-(terc-butoxykarbonyl)-2,6-difluor-4-nitrofenylpiperazin

Roztok 2,6-difluor-4-nitrobenzen(trifluormethan)sulfonátu (55 g, 179 mmol) v suchém dimethylformamidu (275 ml) reagoval s 1-(terc-butoxykarbonyl)piperazinem (45.71 g, 250 mmol).
 5 Vzniklý jasně žlutý roztok se zbarvil oranžově po přidání diisopropylethylaminu (47 ml, 269 mmol). Reakční směs se zahřívala pod zpětným chladičem po 15 hodin v dusíku. Konec reakce se určil TLC (30 % ethylacetát/hexan, krátkovlnné UV). Reakční směs se koncentrovala do sucha a spojila se se surovým produktem další várky pro další čištění. Surový materiál se rozpustil v horkém ethylacetátu (420 ml, nějaké pevné látky nesouvisející s produktem se nerozpustily) a pak se chromatografoval na třech oddělených kolonách (2 kolony s 750 g
 10 silikagelu, syceného methylenchloridem, plněné 180 ml materiálu, jedna kolona s 250 g silikagelu, syceného methylenchloridem, plněná 60 ml sloučeniny. Eluce 2.5 a 5 % ethylacetát/methylenchlorid) dala 87 % výtěžek titulní sloučeniny, jako oranžová pevná látka. Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením: vypočteno pro $C_{15}H_{19}F_2N_3O_4$ 343.1343, nalezeno: 343.1358.
 15

(c) 1-(terc-butoxykarbonyl)-2,6-difluor-4-(benzyloxykarbonyl)aminofenylpiperazin

1-(terc-butoxykarbonyl)-2,6-difluor-4-nitrofenylpiperazin 44.7 g (130 mmol) se rozpustil v 20 % tetrahydrofuranu/methanolu (600 ml) v 2 l baňce. Přidal se po dávkách mravenčan amonný (41 g, 651 mmol) a pak 10% paládia na uhlí (1.12 g, 2.5 % hmotnostní) s chlazením ledovou lázní. Když reakce skončila, ledová lázeň se odstranila. Baňka se lehce zahřála a žlutá barva zmizela. Konec reakce se určil po 1.5 hodině TLC (30 % ethylacetát/hexan, krátkovlnné UV). Reakční směs se zfiltrovala přes celit (filtrační koláč se promyl methanolem (500 ml)). Filtrát se koncentroval za vakua, což dalo pevnou látku. Ta se zpracovala s 1 l ethylacetátu a vodou (500 ml). Vrstvy se oddělily a organická vrstva se promyla vodou (500 ml) a jednou solankou (500 ml). Vodné fáze se extrahovaly zpět ethylacetátem (2 X 300 ml). Kombinované organické extrakty se sušily nad bezvodým síranem sodným, zfiltrovaly a koncentrovaly, což dalo žlutou pevnou látku (40.8 g). Ta se ihned rozpustila v dimethylformamidu (500 ml) a ochladila pod dusíkem na -20 °C (lázeň led/methanol). Roztok reagoval s N,N-dimethylanilinem (20.6 ml, 163 mmol) a pak se přidal po kapkách benzyl chlormravenčan (21.5 ml, 143 mmol). Lázeň s ledem se nechala přes noc roztát. Konec reakce se určil TLC (30 % ethylacetát/hexan, krátkovlnné UV). Reakční směs se koncentrovala na žlutý olej, který se rozpustil v 1 l ethylacetátu a promyl vodou (500 ml) a solankou (500 ml). Vodné fáze se extrahovaly zpět ethylacetátem (2 X 300 ml). Kombinované organické extrakty se sušily nad bezvodým síranem sodným, zfiltrovaly a koncentrovaly, což dalo žlutou pevnou látku. Surový materiál se rekrystaloval z horkého ethylacetátu, aby se získalo 39.11 g (67 %) titulní sloučeniny, jako světle žlutá krystalická látka, teplota tání 171-172 °C.
 35

(d) 3-(3,5-difluor-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinylmethanol

1-(terc-butoxykarbonyl)-2,6-difluor-4-(benzyloxykarbonyl)aminofenylpiperazin se rozpustil v suchém tetrahydrofuranu (150 ml) a ochladil na -78 °C (lázeň suchý led/aceton). K směsi se přidalo po kapkách 21.6 ml (35 mmol) n-butyllithia během 25 minut. Roztok se míchal při -78 °C 30 minut, následovalo přidání po kapkách (4.89 ml, 35 mmol) R-(-)-glycidyl butyrátu během 7 minut. Roztok se udržoval při -78 °C 30 minut s následujícím pomalým ohřátím na pokojovou teplotu přes noc. Konec reakce se určil TLC (5 % methanol/chloroform, krátkovlnné UV). Reakční směs se zředila methylenchloridem (500 ml) a extrahovala se jak vodou (3 X 300 ml) tak solankou (300 ml). Vodné fáze se extrahovaly zpět dalším ethylacetátem (2 X 400 ml). Kombinované organické extrakty se sušily nad bezvodým síranem sodným, zfiltrovaly a koncentrovaly, což dalo krémově žlutou pevnou látku. Surový materiál se rekrystaloval z horkého ethylacetátu/hexanu, aby se získalo 11.063 g (85 %) titulní sloučeniny, jako bílá pevná látka, teplota tání 164-166 °C.
 50

(e) 3-(3,5-difluor-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-p-toluensulfonát

3-(3,5-difluor-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methanol
 5 (24.2 g, 59 mmol) se rozpustil v pyridinu (110 ml) a ochladil na 0 °C (lázeň s ledem). K směsi se přidal čerstvě rekrystalovaný p-toluensulfonylchlorid (13.4 g, 70 mmol) a roztok se nechal míchat při 0 °C 2.5 hodin. Baňka se uzátkovala a pak se uložila přes noc v chladničce (5 °C). Reakční směs se stala světle růžová suspenze. Podle TLC zůstal ještě nějaký alkohol. Reakční směs reagovala s dalším p-toluensulfonylchloridem (1.12 g, 5.85 mmol) s katalytickým 4-
 10 (dimethylamino)pyridinem a 20 ml suchého methylenchloridu, aby se usnadnilo míchání. Po 4 hodinách při 0 °C reakce podle TLC (5 % methanol/chloroform, krátkovlnné UV) skončila. Reakční směs se přidala k 750 ml ledové vody a vysrážený produkt se isofoval filtrací s odsáváním. Promývalo se jak vodou (1 l), tak ethérem (500 ml). Sušení za vakua dalo 29.921 g (90 %) titulní sloučeniny, jako bílá pevná látka, teplota tání 150.5-151.5 °C.

15 (f) 3-(3,5-difluor-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-methansulfonát

3-(3,5-difluor-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methanol
 20 (3.831 g, 9.27 mmol) se rozpustil v methylenchloridu (40 ml), ochladil na 0 °C a přidal se pod dusíkem triethylamin (1.74 g, 2.4 ml, 17.22 mmol). Pak se pomalu přidal methansulfonylchlorid (1.48 g, 1 ml, 12.92 mmol) během 1 minuty. Po 0.5 hodině reakce podle TLC (20 % aceton/methylenchlorid) skončila. Reakční směs se zředila methylenchloridem (200 ml) a promyla vodou (3 X 50 ml) a solankou (50 ml), sušila nad bezvodým síranem
 25 sodným, zfiltrovala a koncentrovala za vakua, což dalo titulní sloučeninu, jako bělavá pevná látka. Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením (M^+): vypočteno pro $C_{20}H_{27}F_2N_3O_7S$ 491.1538, nalezeno: 491.1543.

30 (g) 3-(3,5-difluor-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-azid

3-(3,5-difluor-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-p-toluensulfonát se rozpustil v suchém tetrahydrofuranu (125 ml) a reagoval s pevným azidem
 35 sodným (10.19 g, 156 mmol) při pokojové teplotě. Reakční směs se zahřívala po 3 hodiny na 60 °C. Roztok se nechal ochladit na pokojovou teplotu přes noc pod dusíkem. Podle TLC (30 % ethylacetát/hexan, běželo dvakrát, krátkovlnné UV) reakce skončila. Reakční směs se koncentrovala za vakua, což dalo smetanově zbarvenou pevnou látku. Surový materiál se rozpustil v 600 ml ethylacetátu a promyl jak vodou (2 X 500 ml) tak solankou (500 ml). Vodné
 40 fáze se extrahovaly zpět ethylacetátem (2 X 400 ml). Kombinované organické extrakty se sušily nad bezvodým síranem sodným, zfiltrovaly a koncentrovaly za vakua, což dalo 22.41 g (91 %) titulní sloučeniny, jako světle žlutá pevná látka, teplota tání 115-117 °C.

Za podstatně stejných podmínek odpovídající mesylát se konvertoval na stejný azid.

45 (h) 3-(3,5-difluor-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-acetamid:

3-(3,5-difluor-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)
 50 (22.4 g, 51 mmol) se rozpustil v 1 l ethylacetátu a pak se třikrát odplynul dusíkem. Ke směsi se přidalo 4.48 g paladiové černi 20 % hmotnostních a roztok se opět třikrát odplynul dusíkem před náhradou atmosféry vodíkem (z lahve). Směs se míchala pod vodíkem po 3 hodiny, kdy podle TLC (20 % methanol/chloroform, krátkovlnné UV) skončila. Zde se přidalo 8.26 ml (102 mmol) pyridinu a potom 9.64 ml (102 mmol) anhydridu kyseliny octové. Směs se míchala při pokojové teplotě přes noc. Reakce podle TLC (20 % methanol/chloroform, krátkovlnné UV)

skončila. Reakční směs se zfiltrovala přes celit (filtrační koláč se promyl ethylacetátem (500 ml)). Filtrát se koncentroval asi na 600 ml, promyl se vodou (2 X 500 ml) a solankou (500 ml). Vodné fáze se extrahovaly zpět ethylacetátem (2 X 500 ml). Kombinované organické extrakty se sušily nad bezvodým síranem sodným, zfiltrovaly a koncentrovaly, což dalo žlutou pevnou látku. Surový produkt se rekrystaloval z horkého chloroformu a hexanu, aby se získalo 19.167 g titulní sloučeniny, jako bílé pevné látky, teplota tání 177-179 °C.

(i) 3-(3,5-difluor-4-(1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-acetamid:

3-(3,5-difluor-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-acetamid (1.00 g, 2.20 mmol) se rozpustil v methylenchloridu (6 ml) a ochladil na 0 °C (lázeň s ledem). K směsi se přidalo 20 ml trifluoroctové kyseliny a ledová lázeň se odstranila. Reakční směs se nechala ohřát na pokojovou teplotu během 1 hodiny. Reakční směs se koncentrovala za vakua a zbytek se rozpustil v 15 ml vody. Roztok se přidal k 12 ml iontově výměnné pryskyřice Bio Rad AGI-X8 (OH⁻ forma, promyta vodou do neutrální reakce), přidalo se dalších 5 ml vody a směs se míchala 10 minut. Směs se zfiltrovala a pryskyřice se promyla další vodou (3 X 5 ml). Vodný filtrát se lyofilizoval, aby se získalo 0.559 g (72 %) titulní sloučeniny, teplota tání 108-112 °C, (rozklad), jako bílá pevná látka.

(j) (S)-N-(3,5-difluor-4-(4-(2-(1-piperidinyl)ethyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-acetamid

Směs (S)-N-((3-(3,5-difluor-4-(1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-acetamidu (0.200g 0.565 mmol), hydrochloridu 1-(2-chlorethyl)piperidinu (0.125 g, 0.678 mmol) a uhličitanu draselného (0.478 g, 3.39 mmol) v 10 ml acetonitrilu se zahřívala pod zpětným chladičem 1.5 hodiny. Roztok se ochladil na pokojovou teplotu a koncentroval za vakua. Zbytek se třel s methylenchloridem, pevné látky se odfiltrovaly a filtrát se koncentroval za vakua. Surový materiál se chromatografoval na silikagelu (5 g) s elucí 5 % a pak 10 % methanol/chloroform. To dalo po koncentraci vhodných frakcí 0.137 g (52 %) titulní sloučeniny, jako bělavá pevná látka, teplota tání 198-200 °C.

Příklad 33

(S)-N-((3-(3-fluor-4-(4-piperidinyl)ethyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-acetamid:

Směs (S)-N-((3-(3-fluor-4-(1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-acetamidu (0.200 g, 0.595 mmol), hydrochloridu 1-(2-chlorethyl)piperidinu (0.131 g, 0.714 mmol) a uhličitanu draselného (0.493 g, 3.57 mmol) v 12 ml acetonitrilu se zahřívala pod zpětným chladičem 1.0 hodiny. Roztok se ochladil na pokojovou teplotu a koncentroval za vakua. Zbytek se třel s methylenchloridem, pevné látky se odfiltrovaly a filtrát se koncentroval za vakua, což dalo surový produkt (0.308 g). Tento surový materiál se chromatografoval na silikagelu (5 g) s elucí 5 % a pak 10 % methanol/chloroform. To dalo po koncentraci vhodných frakcí 0.192 g (72 %) titulní sloučeniny, jako bělavá pevná látka, teplota tání 169-170 °C.

Příklad 34

(S)-N-((3-(3-fluor-4-(4-morfoliny)ethyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-acetamid:

Směs (S)-N-((3-(3-fluor-4-(1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny)methyl)-acetamidu (0.200 g, 0.595 mmol), hydrochloridu 4-(2-chlorethyl)morfolinu (0.133 g, 0.714 mmol) a uhličitanu

draselného (0.493 g, 3.57 mmol) v 12 ml acetonitrilu se zahřívala pod zpětným chladičem 1.0 hodiny. Roztok se ochladil na pokojovou teplotu a koncentroval za vakua. Zbytek se třel s methylenchloridem, pevné látky se odfiltrovaly a filtrát se koncentroval za vakua, což dalo jantarovou gumu (0.201 g). Tento surový materiál se chromatografoval na silikagelu (5 g) s elucí 5 % a pak 10 % methanol/chloroform. To dalo po koncentraci vhodných frakcí 0.129 g (48 %) titulní sloučeniny, jako bělavá pevná látka, teplota tání 150-151.5 °C.

Příklad 35

(S)-N-((3-(4-(4-(2-diethylamino)ethyl)-1-piperaziny)-3-fluorfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)-acetamid:

Směs (S)-N-((3-(3-fluor-4-(1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamidu (0.200 g, 0.595 mmol), hydrochloridu 2-diethylaminoethylchloridu (0.123 g, 0.714 mmol) a uhličitanu draselného (0.493 g, 3.57 mmol) v 12 ml acetonitrilu se zahřívala pod zpětným chladičem 1.0 hodinu. Roztok se ochladil na pokojovou teplotu a koncentroval za vakua. Zbytek se třel s methylenchloridem, pevné látky se odfiltrovaly a filtrát se koncentroval za vakua, což dalo bělavou gumu (0.241 g). Surový materiál se chromatografoval na silikagelu (5 g) s elucí 5 % a pak 10 % methanol/chloroform. To dalo po koncentraci vhodných frakcí 0.159 g (61 %) titulní sloučeniny, jako bělavá pevná látka, teplota tání 131-133 °C.

Příklad 36

(S)-N-((3-((3-fluor-4-(4-(2-methoxyethyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid

Směs (S)-N-((3-(3-fluor-4-(1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamidu (0.450 g, 1.34 mmol), 2-chlorethyl methyl etheru (1.220 ml, 13.40 mmol) a uhličitanu draselného (1.110 g, 8.04 mmol) v 25 ml acetonitrilu se zahřívala pod zpětným chladičem 24 hodiny. Roztok se ochladil na pokojovou teplotu a koncentroval za vakua. Zbytek se třel s methylenchloridem, pevné látky se odfiltrovaly a filtrát se koncentroval za vakua, což dalo žlutou pěnovou pevnou látku (0.326 g). Surový materiál se chromatografoval na silikagelu (25 g) s elucí 1 %, 3 % a pak 5 % methanol/chloroform. To dalo po koncentraci vhodných frakcí 0.296 g (56 %) titulní sloučeniny, jako bělavá pevná látka, teplota tání 145.5-146 °C.

Příklad 37

(S)-N-((3-((3,5-difluor-4-(4-(2-methoxyethyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)-acetamid.

Roztok (S)-N-((3-(3,5-difluor-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-1-piperaziny)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamidu (0.200 g, 0.441 mmol) v methylenchloridu (1 ml) reagoval při pokojové teplotě s 4 ml trifluoroctové kyseliny 1 hodinu. Reakční směs se koncentrovala za vakua a zbytek se spojil s 2-chlorethyl methyl etherem (0.403 ml, 4.41 mmol) a uhličitanem draselným (0.730 g, 5.28 mmol) v 9 ml acetonitrilu. Směs se zahřívala pod zpětným chladičem 15 hodin. Roztok se ochladil na pokojovou teplotu a koncentroval za vakua. Zbytek se třel s methylenchloridem, pevné látky se odfiltrovaly a filtrát se koncentroval za vakua, což dalo surový produkt. Surový materiál se chromatografoval na silikagelu (10 g) s elucí 1 %, 3 % a pak 5 % methanol/chloroform. To dalo po koncentraci vhodných frakcí 0.097 g (53 %) titulní sloučeniny, jako bělavá pevná látka, teplota tání 162-164 °C.

Příklad 38

(S)-N-((3-(3-fluor-4-(4-(3-hydroxypropyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid:

5

Směs (S)-N-((3-(3-fluor-4-(1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamidu (0.200 g, 0.595 mmol), 3-chlor-1-propanolu (0.299 g, 3.57 mmol) a uhličitanu draselného (0.493 g, 3.57 mmol) v 12 ml acetonitrilu se zahřívala pod zpětným chladičem 7 hodin. Roztok se ochladil na pokojovou teplotu a koncentroval za vakua. Surový materiál se rozpustil v 10 % methanol/chloroformu a absorboval se na silikagelu (2 g). Chromatografie tohoto materiálu s elucí 1 %, 3 % a pak 6 % methanol/chloroform dala po koncentraci vhodných frakcí 0.096 g (41 %) titulní sloučeniny, jako bílá pevná látka, teplota tání 154-155.5 °C.

15 Příklad 39

(S)-N-(3-(3,5-difluor-4-(4-(hydroxyethyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid

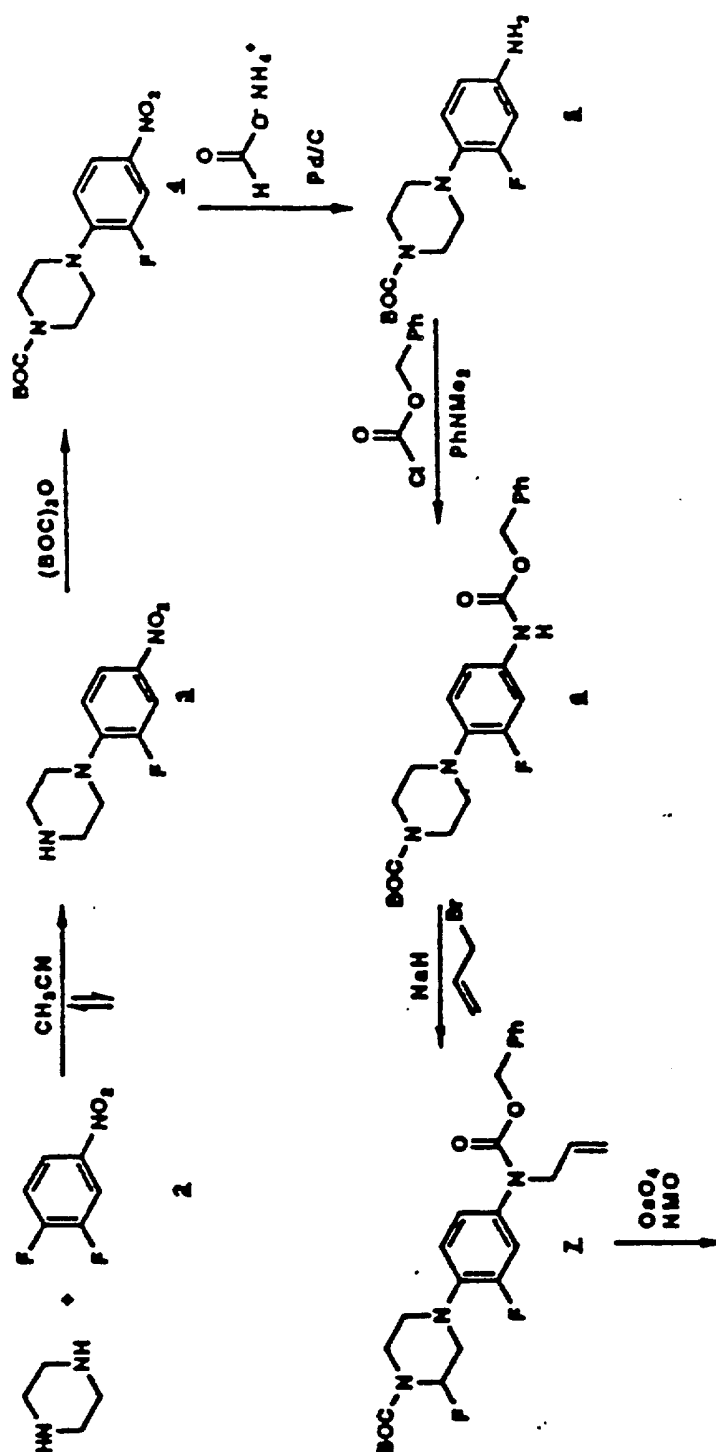
20 Roztok 3-(3,5-difluor-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)-acetamidu reagoval při pokojové teplotě se 7 ml trifluoroctové kyseliny 1 hodinu. Reakční směs se koncentrovala za vakua a zbylý jantarový sirup se spojil s 2-chlorethanolem (0.354 ml, 5.27 mmol) a uhličitanem draselným (0.730 g, 5.27 mmol) v 20 ml acetonitrilu. Směs se zahřívala pod zpětným chladičem 24 hodin. Roztok se ochladil na pokojovou teplotu a koncentroval za vakua. Surový produkt se chromatografoval na silikagelu (10 g) s elucí 1 %, 3 % a pak 6 % methanol/chloroform. To dalo po koncentraci vhodných frakcí 0.067 g (19 %) titulní sloučeniny, jako bělavá pevná látka, teplota tání 172-174 °C.

30 Příklad 40

(S)-N-((3-(3-fluor-4-(4-(3-(4-morfolinyl)-1-oxopropyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid:

35 3-(4-morfolinyl)propionová kyselina se připravila kondenzací morfolinu s ethylakrylátem (3 ekvivalenty) v refluxujícím ethanolu s následující destilací, zmýdlením (1 N hydroxid sodný, tetrahydrofuran, reflux), neutralizací (1 N HCl) a lyofilizací, reagovala při pokojové teplotě s (S)-N-((3-(3-fluor-4-(1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamidem (0.354 g, 1.05 mmol) a 50 ml 1 : 1 tetrahydrofuran/methylenchlorid. Po 3 dnech se reakční směs zfiltravala, aby se odstranila sraženina 1,3-dicyklohexylmočoviny a filtrát se koncentroval za vakua. Surový produkt se chromatografoval na silikagelu (20 g) s gradientovou elucí 1- 6% methanol/chloroformu. To dalo 0.446 g (95 %) titulní sloučeniny, jako bílá pevná látka, teplota tání 209-210 °C.

Schéma 1



Pokračování - schéma 1
ze str. 26

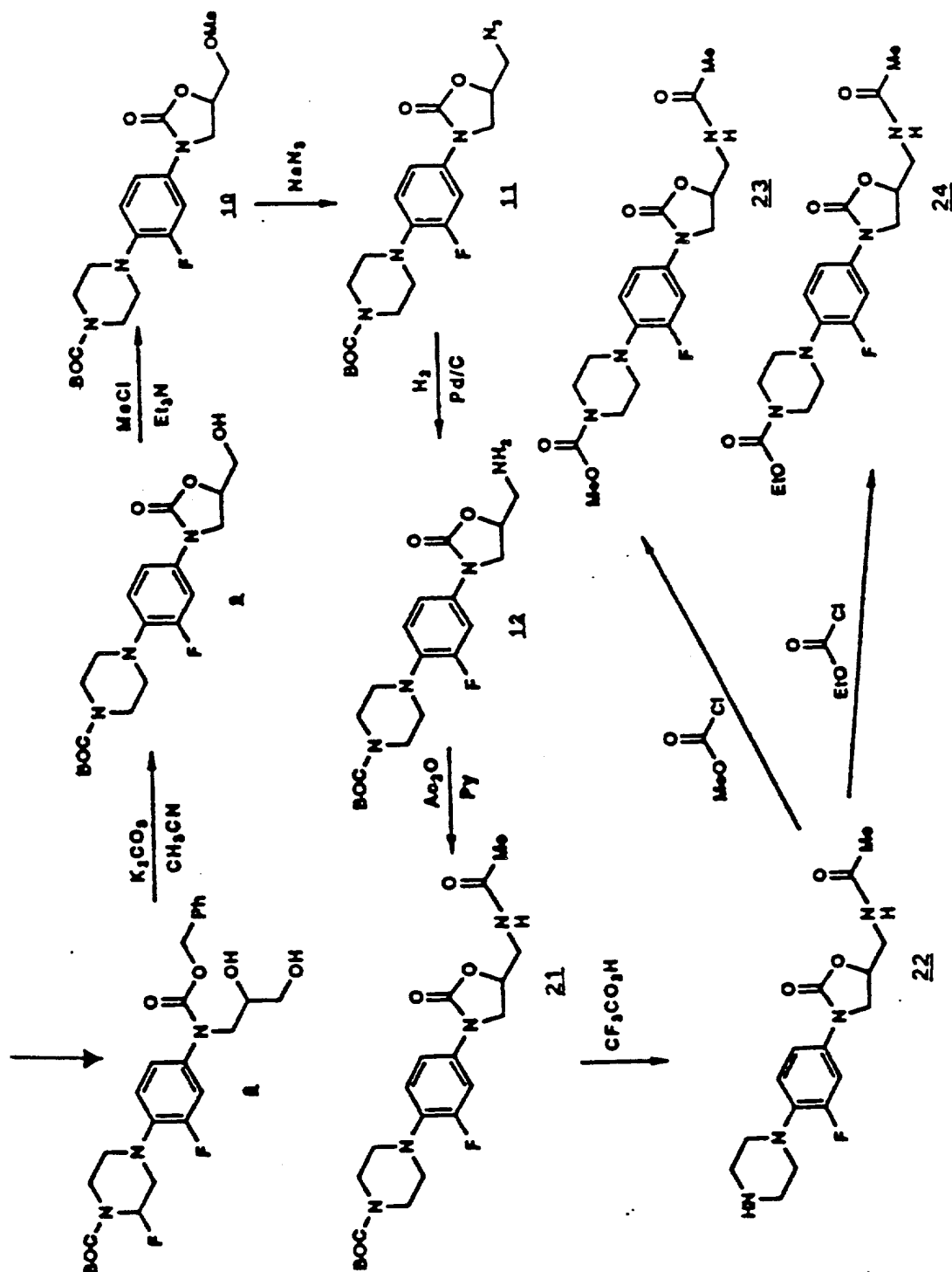
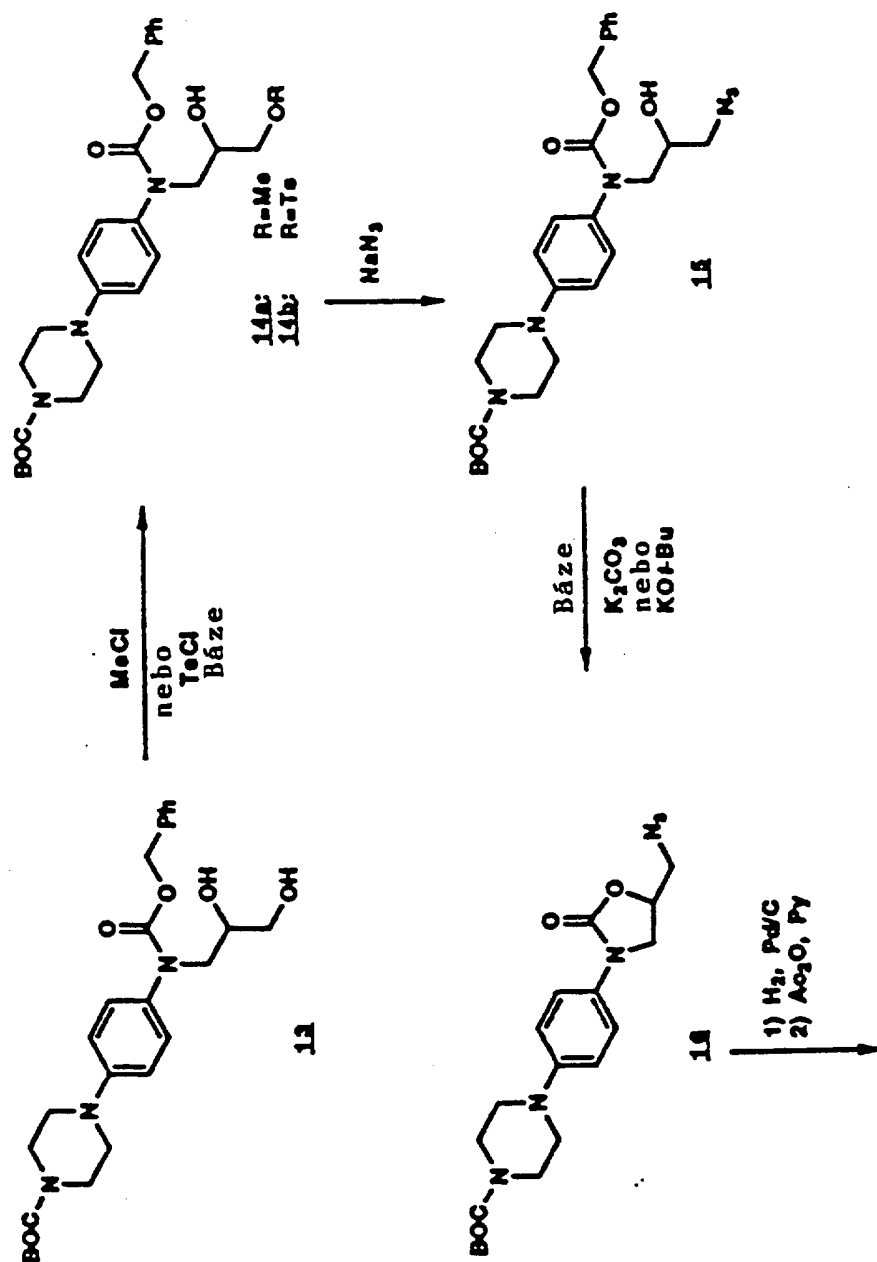
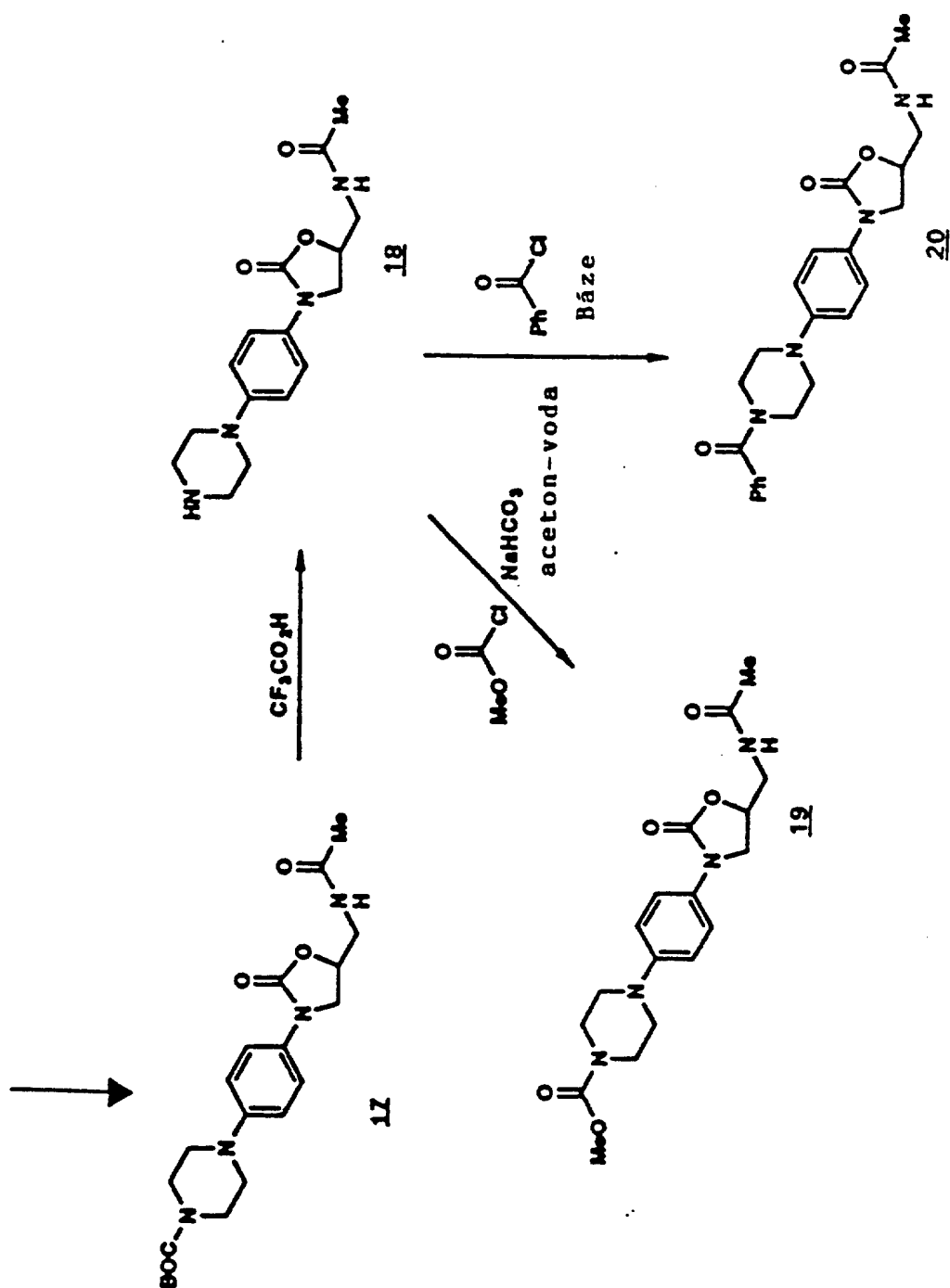


Schéma 2



Pokračování - schéma 2
ze str. 28

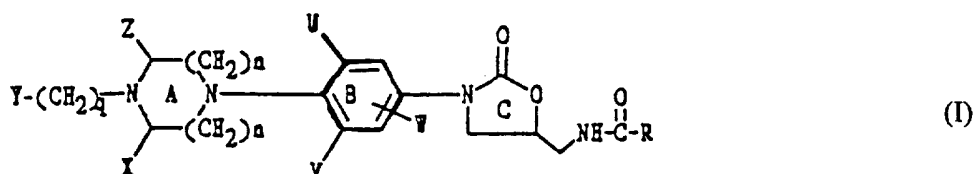


PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Antimikrobiální oxazolidinon vzorce I

10



15 včetně jeho enantiomerních forem, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, kde Y je

a) vodík,

20 b) C_1 - C_6 alkyl nebo -aryl, kde aryl je definován jako fenylová, pyridylová nebo naftylová skupina, která může být substituována jedním či více F, Cl, Br, J, OR^1 , CO_2R^1 , CN, SR^1 nebo R^1 , kde R^1 je vodík nebo C_{1-4} alkyl,

25 c) -OH, -O- C_1 - C_6 alkyl, -O-vinyl, -O-fenyl, -O-O-C(O)-, C_1 - C_6 alkyl, -O-C(O)-fenyl (fenyl může být substituován jedním až třemi F, Cl, -OCH₃, OH, NH₂ nebo C_1 - C_4 alkyly) nebo -O-C(O)-OCH₃,

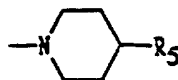
d) -S- C_1 - C_6 alkyl,

30 e) -SO₂- C_1 - C_6 alkyl, -SO₂-N(R^3)₂, (kde R^3 je nezávisle vodík, C_1 - C_6 alkyl nebo fenyl, který může být substituován jedním až třemi F, Cl, -OCH₃, OH, NH₂ nebo C_1 - C_4 alkyly),

f) -C(O)- C_1 - C_6 alkyl, -C(O)-N(R^3)₂, C(O)CH(R^4)N(R^3)₂ nebo C(O)CH(R^4)NH-C(NH)-NH₂, kde (R^4 je rozvětvený řetězec aminokyseliny),

35 g) -N(R^3)₂, -N(CH₂)_m, kde m je 2-6 a spolu s dusíkovým atomem, ke kterému je připojeno, může tvořit cyklickou strukturu a kde jeden či více uhlíkových atomů může být nahrazeno S, O nebo N(R^3),

40



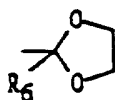
(kde R^5 je -OH, -OCH₃, -OCH₂OH, -CH₂OCH₃, -CO₂CH₃ nebo -CO₂C₂H₅),

45

h) -C(CH₃)=N-OR,

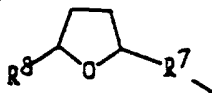
50

i)



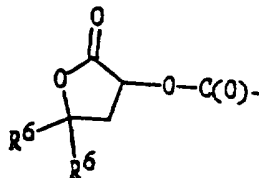
(kde R^6 je vodík),

j)



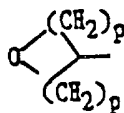
5 (kde R^7 je CH_2 nebo $\text{C}(\text{O})$ a R^8 je vodík nebo $=\text{O}$),

k)



10

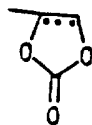
l)



15

(kde p je 1 nebo 2),

m)



20

n)



25

(kde R^7 je O, S, $\text{S}(\text{O})$, SO, CH_2 , NH, NCH_3 , NC_2H_5 , NCHO , NCOCH_3 nebo NCO_2CH_3),

30 kde každý výskyt řečených $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylů může být substituován jedním či více F, Cl, Br, J, OR^1 , CO_2R^1 , CN, SR^1 nebo R^1 , (kde R^1 je vodík nebo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl),

X a Z jsou nezávisle $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cykloalkyl nebo vodík,

U, V a W jsou nezávisle $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, F, Cl, Br, vodík nebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl substituovaný jedním či více F, Cl, Br nebo J a W je vodík,

35 R je vodík, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cykloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl substituovaný jedním či více F, Cl, Br, J nebo OH a

q je 0 až 4 včetně.

2. Antimikrobiální oxazolidinon podle nároku 1, kde X a Z jsou vodíky.

40 3. Antimikrobiální oxazolidinon podle nároku 1, kde U a V jsou F a W je vodík.

4. Antimikrobiální oxazolidinon podle nároku 1, kde U je F a V i W jsou vodíky.

45 5. Antimikrobiální oxazolidinon podle nároku 1, kde Y je vybráno ze skupiny tvořené H, methylem, ethylem, isopropylem, terc-butylem, benzylem, fenylem, pyridylem, acetylem, difluoracetylem, hydroxyacetylem, benzoylem, methoxy karbonylem, ethoxy karbonylem, 2-chlorethoxy karbonylem, 2-hydroxyethoxy karbonylem, 2-benzoxyethoxy karbonylem, 2-methoxyethoxykarbonylem, 2,2,2-trifluorethoxy karbonylem, kyanomethylem, 2-kyanoethylem, karboxymethoxymethylem, 2-karbomethoxy-ethylem, 2-fluorethoxy karbonylem, 50 benzyloxy karbonylem, terc-butoxy karbonylem, methylsulfonylem, fenylsulfonylem nebo paratoluensulfonylem.

6. Antimikrobiální oxazolidinon podle nároku 4, kde Y je methoxykarbonyl nebo kyanomethyl.
7. Antimikrobiální oxazolidinon podle nároku 1, kde R je methyl, H, methoxy nebo CHCl_2 .
8. Antimikrobiální oxazolidinon podle nároku 1, kde tato sloučenina je opticky čistý enantiomer s S-konfigurací na C5 oxazolidinonovém kruhu.
9. Antimikrobiální oxazolidinon podle nároku 1, kde n je 1.
10. Antimikrobiální oxazolidinon podle nároku 1, kterým je
- a) methyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny,
 - b) ethyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny,
 - c) methyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny,
 - d) N-((2-oxo-3-(4-(4-(fenylkarbonyl)-1-piperazinyl)fenyl)-5-oxazolidindinyl)methyl)-acetamid,
 - e) N-((3-(4-(3-fluor-4-(4-(2-kyanoethyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid,
 - f) N-((3-(4-(3-fluor-4-(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)acetamid,
 - g) N-((3-(4-(3-fluor-4-(4-(fenylkarbonyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)-acetamid,
 - h) 2-methoxyethyl ester 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinkarboxylové kyseliny,
 - i) 4-(4-(5((acetylamino)methyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluorfenyl)-1-piperazinacetonitril,
 - j) (+/-)-N-((3-(4-(4-(1,4-dioxopentyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)-acetamid,
 - k) (S)-N-((3-(3-fluor-4-(4-(2-methoxyethyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)-acetamid a
 - l) (S)-N-((3-(3,5-difluor-4-(4-(2-methoxyethyl)-1-piperazinyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)-methyl)-acetamid.
11. Antimikrobiální oxazolidinon vzorce I podle nároků 1 až 10 pro přípravu léčiva pro léčení mikrobiálních infekcí teplokrevných živočichů.

Konec dokumentu
