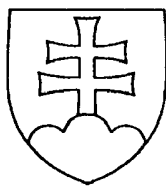


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 19.07.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 44 25 613.2
(32) Dátum priority: 20.07.94
(33) Krajina priority: DE
(43) Dátum zverejnenia: 07.02.1996
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

916-95

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07D 413/04,
C 07D 413/14,
C 07D 263/20,
C 07D 263/24,
A 61K 31/42

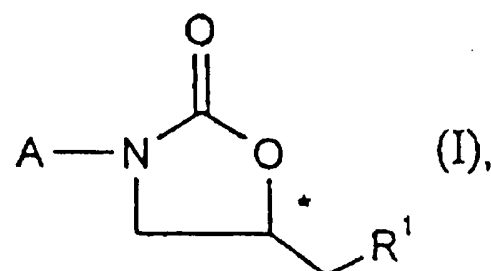
(71) Prihlasovateľ: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Riedl Bernd Dr., Wuppertal, DE;
Häbich Dieter Dr., Wuppertal, DE;
Stolle Andreas Dr., Wuppertal, DE;
Wild Hanno Dr., Orange, CT, US;
Endermann Rainer Dr., Wuppertal, DE;
Bremm Klaus Dieter Dr., Recklinghausen, DE;
Kroll Hein-Peter Dr., Wuppertal, DE;
Labischinski Harald prof. Dr., Wuppertal, DE;
Schaller Klaus Dr., Wuppertal, DE;
Werling Hans-Otto Dr., Wuppertal, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Päťčlenné heteroaryl-oxazolidinóny, ich použitie a liečivá tieto látky obsahujúce**

(57) Anotácia:

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R¹ je -N₃, -OH, -OR², O-SO₂R³ alebo -NR⁴R⁵, A je cez uhlíkový atóm priamo viazaný päťčlenný aromatický heterocyklus s až tromi heteroatómami zo skupiny S, N a/alebo O, ktorý môže obsahovať prikondenzovaný kruhový systém, prípadne substituovaný, pričom význam ďalších substituentov je uvedený v opise, spôsob ich výroby a ich použitie ako liečiv, hlavne ako antibakteriálnych činidiel.



PÄŤČLENNÉ HETEROARYL-OXAZOLIDINÓNY, ICH POUŽITIE A LIEČIVÁ TIETO LÁTKY OBSAHUJÚCE

Oblasť techniky

Vynález sa týka päťčlenných heteroaryl-oxazolidinónov, spôsobu ich výroby a ich použitia ako liečiv, hlavne ako antibakteriálnych liečiv.

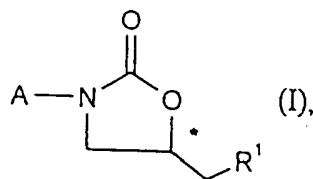
Doterajší stav techniky

Z publikácií US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, US 4 801 600, US 4 921 869, US 4 965 268, EP 312 000 a C.H. Park a kol., J. Med. Chem. 35, 1156 (1962) sú známe N-aryloxazolidinóny s antibakteriálnymi účinkami.

Z publikácie EP 300 272 sú známe oxazolidinóny s účinkami na centrálny nervový systém.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu sú päťčlenné heteroaryl-oxazolidinóny všeobecného vzorca I



v ktorom

R^1 znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca $-OR^2$, $O-SO_2R^3$ alebo $-NR^4R^5$, pričom

R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami alebo ochrannú skupinu hydroxyskupiny,

R^3 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami a

R^4 a R^5 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami alebo ochrannú skupinu aminoskupiny,

alebo

R^4 alebo R^5 znamená skupinu vzorca $-CO-R^6$,
pričom

R^6 znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo vodíkový atóm,

A znamená cez uhlíkový atóm priamo viazaný päťčlenný aromatický heterocyklus s až troma heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a/alebo kyslík, ktorý môže mať dodatočne anelovaný benzolový alebo naftylový kruh, pričom cyklény sú prípadne až trikrát rovnako alebo rôzne substituované karboxyskupinou, atómom halogénu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, alkyltioskupinou alebo acylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou alebo acylovou skupinou s až 5 uhlíkovými atómami alebo skupinou vzorca $-NR^7R^8$,

pričom

R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm,

priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu, alebo spoločne s dusíkovým atómom tvoria päťčlenný až šesťčlenný nasýtený heterocyklus s prípadne ďalším heteroatómom zo skupiny zahrňujúcej dusík, síru a/alebo kyslík, ktorý sám prípadne môže byť substituovaný na ďalšom dusíkovom atóme priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo acylovou skupinou so vždy až 3 uhlíkovými atómami,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované skupinou vzorca $-NR^{7'}R^{8'}$, pričom

$R^{7'}$ a $R^{8'}$ sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované alkenylfenylovou skupinou s 2 až 8 uhlíkovými atómami v alkenylovej časti, fenylovou skupinou alebo päťčlenným alebo šesťčlenným nasýteným alebo nenasýteným heterocyklom s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a/alebo kyslík, ktoré samotné sú prípadne substituované skupinou vzorca $-CO-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $NR^{13}-S(O)_2-R^{14}$, $R^{15}R^{16}N-SO_2$ alebo $R^{17}-S(O)_a-$, pričom

a znamená číslo 0, 1 alebo 2,

R^9 , R^{10} , R^{13} , R^{15} a R^{16} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

R^{11} a R^{12} sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R^{14} a R^{17} sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^3 a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

a/alebo sú samé prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované karboxyskupinou, atómom halogénu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, fenylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkyltio alebo acylovou skupinou so vždy

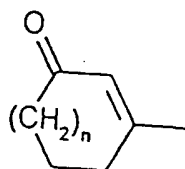
až 6 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou alebo acylovou skupinou s až 5 uhlíkovými atómami alebo skupinou vzorca $NR^{18}R^{19}$

pričom

R^{18} a R^{19} majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované zvyškom vzorca



pričom

n znamená číslo 0, 1 alebo 2

a ich soli a S-oxidy.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu existovať v stereoizomérnych formách, ktoré sa vyskytujú buď ako obraz a zrkadlový obraz (enantioméry), alebo nie ako obraz a zrkadlový obraz (diastereoméry). Vynález sa týka ako enantiomérov, tak aj diastereomérov, ktoré sa môžu pomocou známych spôsobov rozdeliť na stereoizomérne jednotné súčasti.

Fyziologicky neškodné soli šesťčlenných heteroaryl-oxazolidinónov môžu byť soli látok podľa predloženého vynálezu s minerálnymi kyselinami, karboxylovými kyselinami alebo sulfónovými kyselinami. Obzvlášť výhodné sú napríklad soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou etánsulfónovou,

kyselinou toluénsulfónovou, kyselinou benzénsulfónovou, kyselinou naftaléndisulfónovou, kyselinou octovou, kyselinou propiónovou, kyselinou mliečnou, kyselinou vínnoú, kyselinou citrónovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou alebo kyselinou benzoovou.

Ako soli je možné uviesť soli s bežnými bázami ako sú napríklad soli s alkalickými kovmi, výhodne sodné alebo draselné soli, soli s kovmi alkalických zemín, vhodne vápenaté a horečnaté soli alebo amóniové soli, odvodené od amoniaku alebo organických amínov, ako je napríklad dietylamín, trietylamín, etyldiizopropylamín, prokaín, dibenzylamín, N-metylmorfolín, dihydroabietylamín, 1-efenamín alebo metylpiperidín.

Heterocyklus vo význame substituentu A v prípade priameho nadviazania na oxazolidinónovú mriežku znamená v rámci predloženého vynálezu päťčlenný aromatický kruh, ktorý ako heteroatómy obsahuje až 3 atómy, vybrané zo skupiny zahrňujúcej kyslík, síru a/alebo dusík a dodatočne môže obsahovať jeden anelovaný benzolový alebo naftylový kruh. Ako príklady je možné uviesť pyrolylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, izotiazolylovú skupinu, izooxazolylovú skupinu, furazanylovú skupinu, indolylovú skupinu, benzo[b]tienylovú skupinu, nafto [2,3-b]tienylovú skupinu, benzo[b]tiazolylovú skupinu, benzo[b]furanylovú skupinu alebo benzo[b]imidazolylovú skupinu. Výhodná je pyrolylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina, izotiazolylová skupina, tiazolylová skupina, izooxazolylová skupina, furazanylová skupina, oxazolylová skupina, benzo[b]tienylová skupina, benzo[b]imidazolylová skupina a benzo[b]tiazolylová skupina.

V ďalšom substitučnom poli znamená heterocyklus tiež päťčlenný až šesťčlenný nasýtený alebo nenasýtený kruh, ktorý ako heteroatómy môže obsahovať až 3 atómy kyslíka, síry a/alebo dusíka. Výhodne je možné uviesť tienylovú skupinu, furylovú skupinu, pyrolylovú skupinu, pyrazolylovú skupinu, pyridylovú

skupinu, pyrimidylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, pyrolidinylovú skupinu, piperidinylovú skupinu alebo piperazinylovú skupinu.

K týmto patria tiež cez dusík viazané päťčlenné až šesťčlenné nasýtené heterocykly, ktoré okrem toho môžu obsahovať až dva atómy kyslíka, síry a/alebo dusíka, ako je napríklad piperidylová skupina, morfolinylová skupina, piperazinylová skupina alebo pyrolidinylová skupina. Obzvlášť výhodná je piperidylová skupina a pyrolidinylová skupina.

Ochranné skupiny hydroxyskupín znamenajú v rámci vyššie uvedenej definície všeobecne ochrannú skupinu zo skupiny zahrňujúcej trimetylsilylovú skupinu, triizopropylsilylovú skupinu, terc.-butyl-dimetylsilylovú skupinu, benzylovú skupinu, benzyloxykarbonylovú skupinu, 2-nitrobenzylovú skupinu, 4-nitrobenzylovú skupinu, terc.-butyloxykarbonylovú skupinu, allyloxykarbonylovú skupinu, 4-metoxybenzylovú skupinu, 4-metoxybenzyloxykarbonylovú skupinu, tetrahydropyranylovú skupinu, formylovú skupinu, acetylovú skupinu, trichlóracetylovú skupinu, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu, metoxyetoxymetylovú skupinu, [2-(trimetylsilyl)etoxymetylovú skupinu, benzoylovú skupinu, 4-metylbenzoylovú skupinu, 4-nitrobenzoylovú skupinu, 4-fluórbenzoylovú skupinu, 4-chlórbenzoylovú skupinu alebo 4-metoxybenzoxylovú skupinu. Výhodná je acetylová skupina, terc.-butyldimetylsilylová skupina alebo tetrahydropyranylová skupina.

Ochranné skupiny aminoskupín v rámci predloženého vynálezu sú bežné, v chémii peptidov používané ochranné skupiny aminoskupín.

K týmto patria výhodne benzyloxykarbonylová skupina, 2,4-dimetoxibenzyloxykarbonylová skupina, 4-metoxibenzyloxykarbonylová skupina, metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina, terc.-butoxykarbonylová skupina, allyloxykarbonylová skupina,

ftaloylová skupina, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová skupina, fluorenyl-9-metoxycarbonylová skupina, formylová skupina, acetyl-ová skupina, 2-chlóracetylová skupina, 2,2,2-trifluóracetylová skupina, 2,2,2-trichlóracetylová skupina, benzoylová skupina, 4-chlórbenzoylová skupina, 4-brómbenzoylová skupina, 4-nitrobenzoylová skupina, ftalimidoskupina, izovaleroylová skupina, benzoxymetylová skupina, 4-nitrobenzylová skupina, 2,4-dinitrobenzylová skupina, 4-nitrofenylová skupina, 4-metoxyfenylová skupina alebo trifenylmetylová skupina.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I,

v ktorom

R^1 znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca $-OR^2$, $O-SO_2R^3$ alebo $-NR^4R^5$,

pričom

R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

R^3 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, alebo toluolylovú skupinu a

R^4 a R^5 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cyklopropylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, terc.-butoxykarbonylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

alebo

R^4 alebo R^5 znamená skupinu vzorca $-CO-R^6$,

pričom

R^6 znamená cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo vodíkový atóm,

A znamená cez uhlíkový atóm priamo viazanú pyrolylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, izotiazolylovú skupinu, izoxazolylovú skupinu alebo furazanylovú skupinu, alebo prípadne cez uhlíkový atóm päťčlenného kruhu priamo viazanú indolylovú skupinu, benzo[b] tienylovú skupinu, nafto[2,3-b]tienylovú skupinu, benzo[b] tiazolylovú skupinu, benzo[b] imidazolylovú skupinu alebo benzo[b]-furacylovú skupinu,

pričom cyklény sú prípadne až trikrát rovnako alebo rôzne substituované karboxyskupinou, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, trifluórmetylovou skupinou, formylovou skupinou, nitroskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkyltio alebo acylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou alebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinou vzorca $-NR^7R^8$,

pričom

R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu, alebo spoločne s dusíkovým atómom tvoria morfolinylový, pyrrolidinylový, piperazinylový alebo piperidylový kruh, ktorý sám prípadne môže byť substituovaný na voľnej dusíkovej funkcii metylovou skupinou, etylovou skupinou alebo acetylovou skupinou,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované skupinou vzorca $-NR^{7'}R^{8'}$, pričom

$R^{7'}$ a $R^{8'}$ sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované alkenylfenylovou skupinou

s 2 až 4 uhlíkovými atómami v alkenylovej časti, fenylovou, pyridylovou alebo tienylovou skupinou vzorca $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{13}-\text{SO}_2-\text{R}^{14}$, $\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{N}-\text{SO}_2-$ alebo $\text{R}^{17}-\text{S}(\text{O})_a-$, pričom

a znamená číslo 0, 1 alebo 2,

R^9 , R^{10} , R^{13} , R^{15} a R^{16} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

R^{11} a R^{12} sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R^{14} a R^{17} sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^3 a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

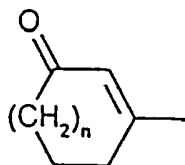
a/alebo sú samé prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované karboxyskupinou, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, fenylovou skupinou, priamu alebo rozvetvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkyltio alebo acylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, priamu alebo rozvetvenou alkoxylovou alebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinou vzorca $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$

pričom

R^{18} a R^{19} majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované zvyškom vzorca



pričom

n znamená číslo 0, 1 alebo 2

a ich soli a N-oxidy.

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I,

v ktorom

R^1 znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca $-OR^2$, $O-SO_2R^3$ alebo $-NR^4R^5$,

pričom

R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami,

R^3 znamená metylovú skupinu, etylovú skupinu, fenylovú skupinu, alebo tolylovú skupinu a

R^4 a R^5 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cyklopropylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami,

alebo

R^4 alebo R^5 znamená skupinu vzorca $-CO-R^6$,

pričom

R^6 znamená cyklopropylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo vodíkový atóm,

A znamená cez uhlíkový atóm priamo viazanú pyrrolylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, izotiazolylovú skupinu, izoxazolylovú skupinu alebo furazanylovú skupinu, alebo prípadne cez uhlíkový atóm päťčlenného kruhu priamo viazanú indolylovú skupinu, benzo[b] tienylovú skupinu, nafto[2,3-b]tienylovú skupinu, benzo[b] tiazolylovú skupinu, benzo[b] imidazolylovú skupinu alebo benzo[b]-furacylovú skupinu,

pričom cyklény sú prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované karboxyskupinou, atómom fluóru, chlóru, brómu

alebo jódu, kyanoskupinou, trifluórmetylovou skupinou, formylovou skupinou, nitroskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou alebo acylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou alebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinou vzorca $-NR^7R^8$,

pričom

R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, alebo metylovú skupinu, alebo spoločne s dusíkovým atómom tvoria morfolinylový, pyrrolidinylový, piperazinylový alebo piperidylový kruh, ktorý sám prípadne môže byť substituovaný na voľnej dusíkovej funkcii metylovou skupinou, etylovou skupinou alebo acetylovou skupinou,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované skupinou vzorca $-NR^{7'}R^{8'}$, pričom

$R^{7'}$ a $R^{8'}$ sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované 2-fenylvinylovou, fenylovou, pyridylovou alebo tienylovou skupinou, ktoré samotné sú prípadne substituované skupinou vzorca $-CO-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$,

pričom

R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo metylovú skupinu a

R^{11} a R^{12} sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

a/alebo sú samé prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované karboxyskupinou, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinou, formylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, fenylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou,

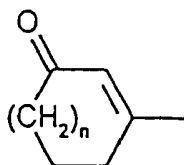
alkoxykarbonylovou alebo acylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou alebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinou vzorca $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$

pričom

R^{18} a R^{19} majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované zvyškom vzorca



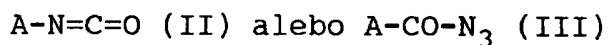
pričom

n znamená číslo 0, 1 alebo 2

a ich soli a N-oxidy.

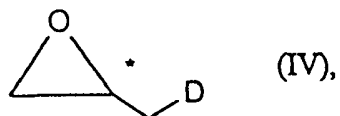
Okrem toho bol vypracovaný spôsob výroby zlúčenín podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa

(A) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecných vzorcov II alebo III



v ktorých má A vyššie uvedený význam,

s kombináciou bromid lítny/ $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{P}(\text{O})$ a s epoxidom všeobecného vzorca IV



v ktorom

D znamená acyloxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami

v inertnom rozpúšťadle, prípadne za prítomnosti bázy,

a v prípade, že $R^1 = OH$, sa typickým zmydelnením esteru alebo typickou reesterifikáciou uvoľní hydroxylová funkcia, alebo sa

(B) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca V



v ktorom má A vyššie uvedený význam a

L znamená typickú ochrannú skupinu, výhodne benzylovú skupinu,

v inertných rozpúšťadlách a za prítomnosti bázy ako je napríklad lítium-alkylén, lítium-N-alkylamid alebo lítium-N-silylalkylamid, výhodne N-butyllítium, s epoxidmi všeobecného vzorca IV,

alebo

(C) v prípade že $R^1 = OH$, sa najprv prevedú zlúčeniny všeobecného vzorca III odštiepením dusíka v alkoholoch na zlúčeniny všeobecného vzorca Va



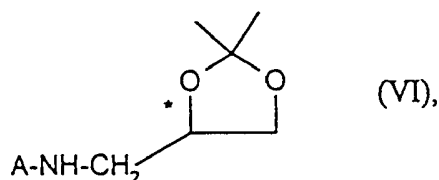
v ktorom má A vyššie uvedený význam a

T znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, výhodne n-butylovú skupinu,

a v druhom kroku sa rovnako ako je popísané v odstavci (A) nechá reagovať za prítomnosti bázy, výhodne lítium-N-alkylamidov alebo lítium-N-silylalkylamidov alebo n-butyllítia, s epoxidmi všeobecného vzorca IV,

alebo sa

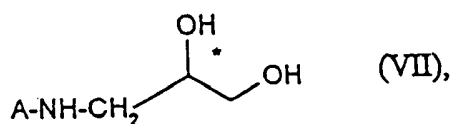
(D) zlúčeniny všeobecného vzorca VI



v ktorom má A vyššie uvedený význam,

nechajú reagovať buď priamo s kyselinami a dietylésterom kyseliny uhličitej,

alebo sa najprv vyrobí reakciou zlúčenín všeobecného vzorca VI s kyselinami zlúčeniny všeobecného vzorca VII

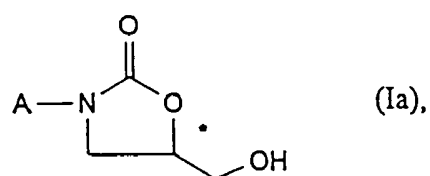


v ktorom má A vyššie uvedený význam,

a potom sa cyklizujú za prítomnosti pomocného prostriedku v inertných rozpúšťadlách,

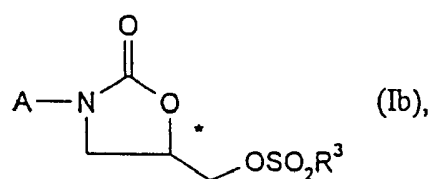
alebo sa

(E) najprv prevedú zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



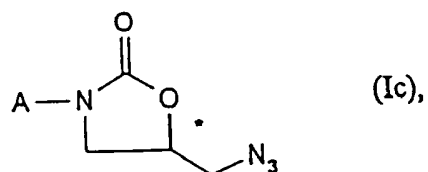
v ktorom má A vyššie uvedený význam,

reakciou s chloridmi kyseliny alkylsulfónovej s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo kyseliny fenylsulfónovej v inertných rozpúšťadlách a za prítomnosti bázy, na zodpovedajúce zlúčeniny vzorca Ib



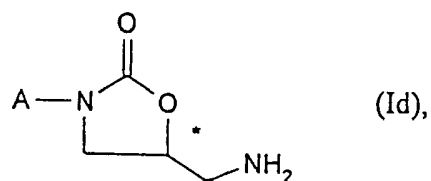
v ktorom majú A a R³ vyššie uvedený význam,

potom sa vyrobia reakciou s azidom sodným v inertných rozpúšťadlách azidy všeobecného vzorca Ic



v ktorom má A vyššie uvedený význam,

v ďalšom kroku sa reakciou s $(C_1-C_4-O)_3P$ alebo PPH_3 , výhodne s $(CH_3O)_3P$ v inertných rozpúšťadlách a s kyselinami prevedú na amíny všeobecného vzorca Id



v ktorom má A vyššie uvedený význam,

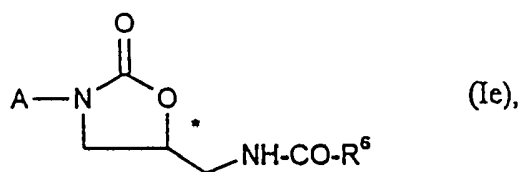
a reakciou s acetánhydridom alebo s inými acylačnými činidlami všeobecného vzorca VIII



v ktorom má R^6 vyššie uvedený význam a

R^{20} znamená atóm halogénu, výhodne chlóru, alebo zvyšok $-OCOR^6$

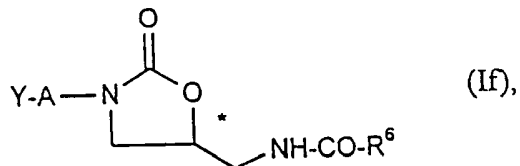
sa v inertných rozpúšťadlách vyrobia zlúčeniny všeobecného vzorca Ie



v ktorom majú A a R^6 vyššie uvedený význam,

alebo sa

(F) zlúčeniny všeobecného vzorca Ie prevedú halogenáciou, prípadne za prítomnosti strieborného katalyzátora, na zlúčeniny všeobecného vzorca If



v ktorom majú A a R^6 vyššie uvedený význam, a

Y znamená atóm halogénu, výhodne brómu alebo jódu,

alebo sa

(G) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca If so zlúčeninami všeobecného vzorca IX



v ktorom

A' znamená skupiny uvedené vyššie pod A, prípadne substituované monocyklickými heterocyklami, fenylovou skupinou alebo

alkenylfenylovou skupinou s 2 až 8 uhlíkovými atómami a

R^{21} znamená zvyšok kyseliny boronovej $-B(OH)_2$ alebo cínoorganický zvyšok vzorca $-Sn^{22}R^{23}R^{24}$, pričom

R^{22} , R^{23} a R^{24} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

v inertných rozpúšťadlách a za prítomnosti paládiového katalyzátora,

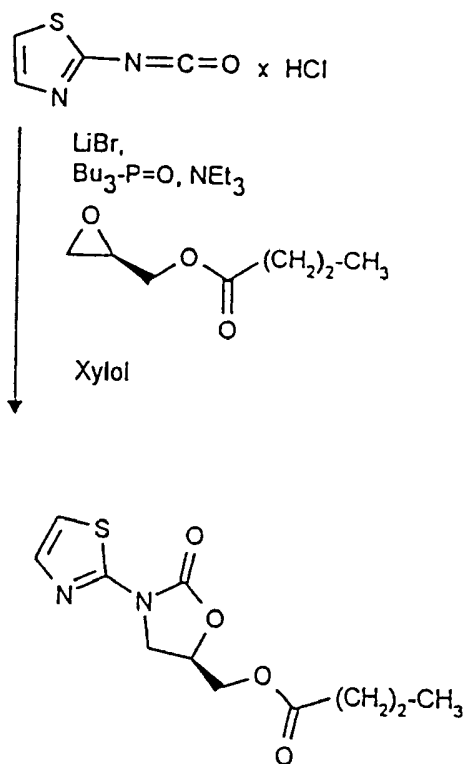
a v prípade S-oxidov sa vykoná oxidácia,

a v prípade, že R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{18} a R^{19} neznamená vodíkový atóm, vykoná sa alkylácia pomocou bežných metód,

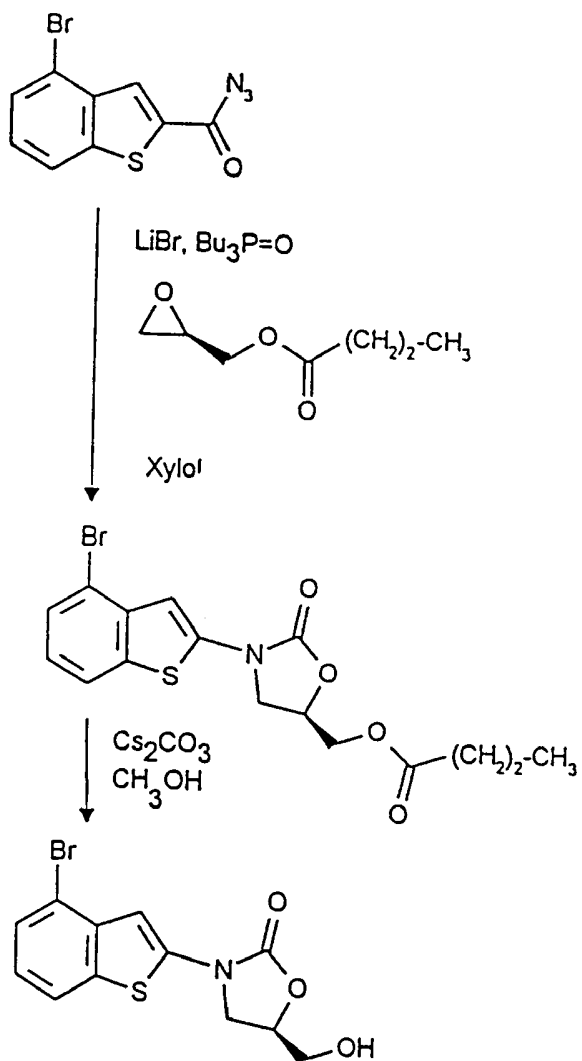
a prípadne sa ďalšie substituenty alebo už prítomné funkčné skupiny zavedú, prípadne derivatizujú pomocou zvyčajných metód, ako sú napríklad redox reakcia, substitučné reakcie a/alebo zmydelnenie alebo zavedenie a odbúranie ochranných skupín.

Spôsob podľa predloženého vynálezu je možno príkladovo znázorniť pomocou nasledujúcej reakčnej schémy.

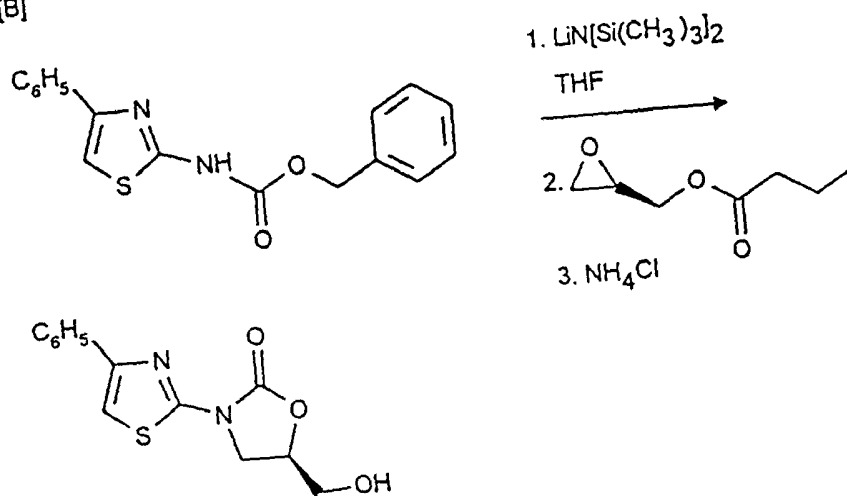
[A]



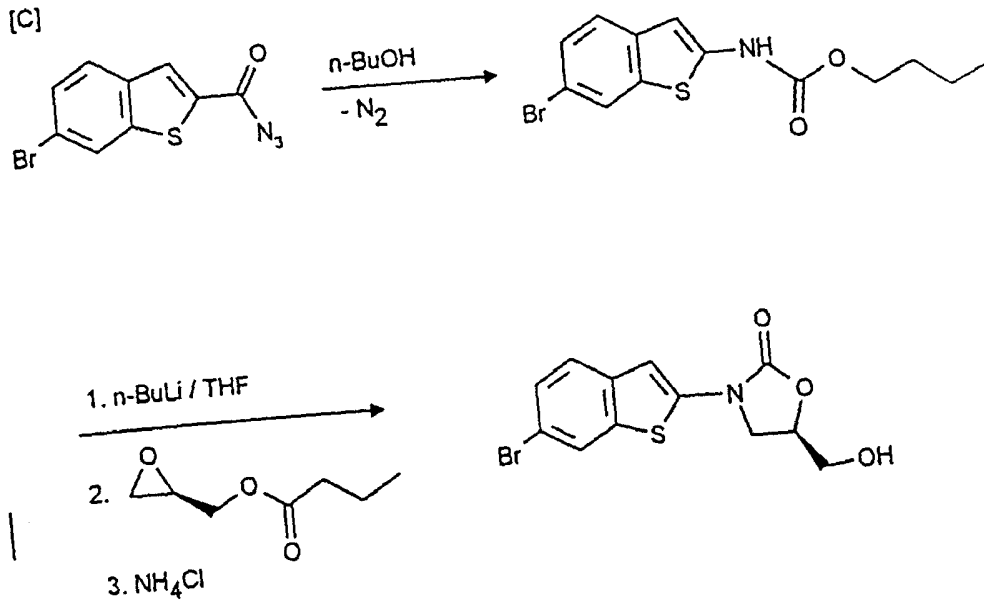
[A]



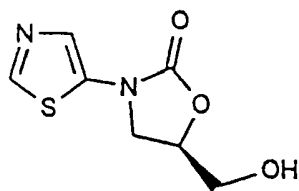
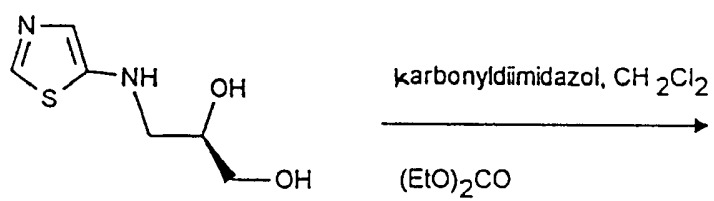
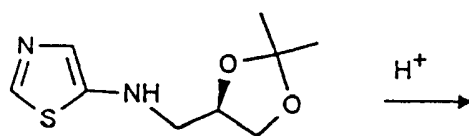
[B]



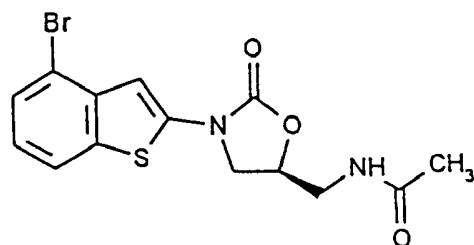
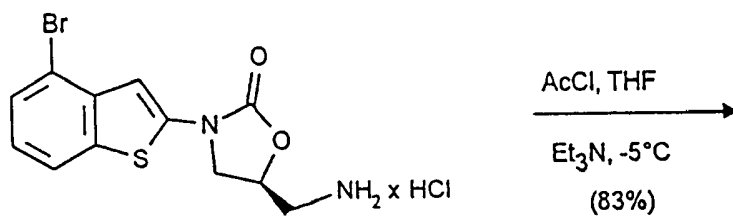
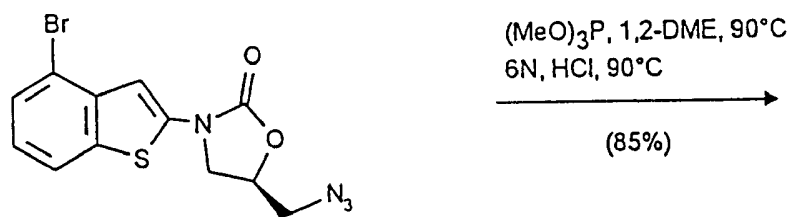
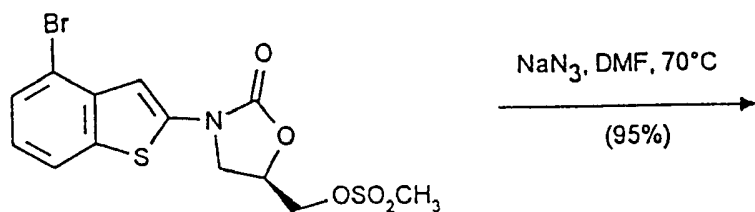
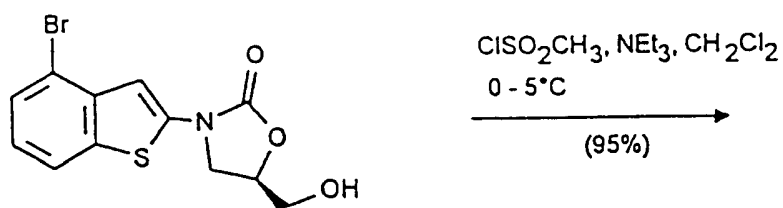
[C]



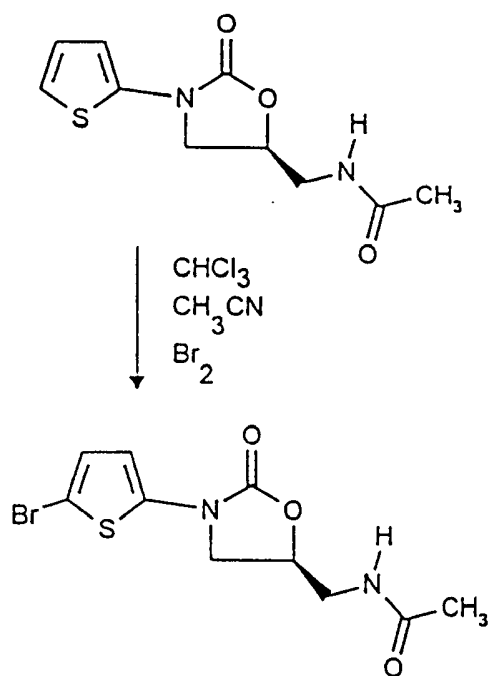
[D]



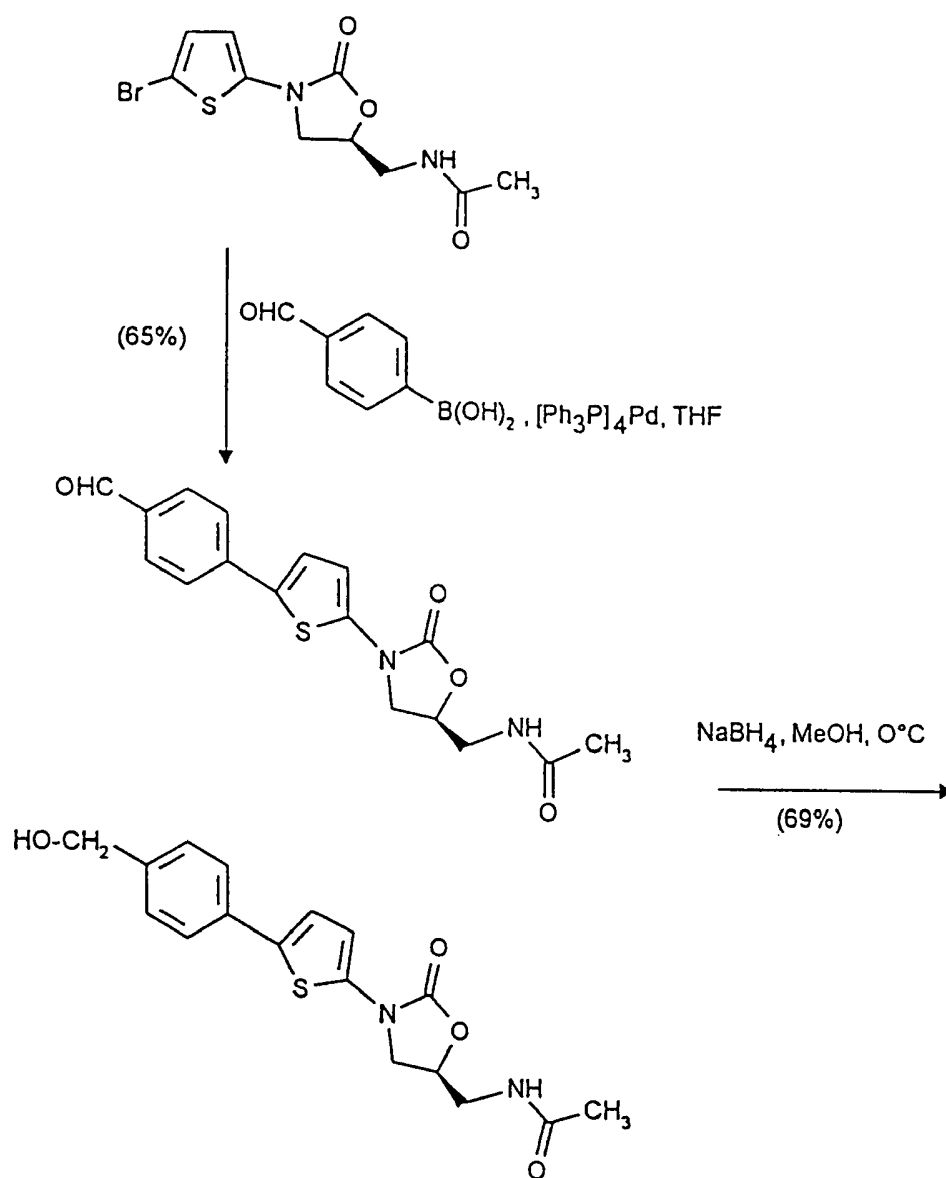
[E]



[F]



[G]



Ako rozpúšťadlá sú vhodné v závislosti od jednotlivých krokov spôsobu bežné rozpúšťadlá, ktoré sa za reakčných podmienok nemenia. K týmto patria výhodne alkoholy ako je napríklad metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol alebo izopropylalkohol, étery, ako je napríklad dietyléter, dioxan, 1,2-dimetoxyetán, tetrahydrofurán, glykoldimetyléter alebo terc.-butylmetyléter, ketóny, ako je napríklad acetón alebo butanón, amidy, ako je napríklad dimetylformamid alebo triamid kyseliny hexametylfosforečnej, uhľovodíky, ako je napríklad hexán, benzén, dichlórbenzén, xylén alebo toluén a ďalej dimetylsulfoxid, acetonitril, etylester kyseliny octovej, halogénované uhľovodíky, ako je napríklad metylénchlorid, chloroform alebo tetrachlórmetán, alebo pyridín, pikolín alebo N-metylpiperidín. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel.

Ako bázy sú vhodné v závislosti od jednotlivých krokov postupu bežné anorganické alebo organické bázy. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov, ako je napríklad hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, uhličitan alkalických kovov, ako je napríklad uhličitan sodný alebo uhličitan draselný, alkoholáty alkalických kovov, ako je napríklad etanolát sodný, etanolát draselný, metanolát sodný alebo metanolát draselný, organické amíny, ako je napríklad etyldiizopropylamín, trietylamín, pikolín, piridíny alebo N-metylpiperidín, amidy, ako je napríklad lítiumdiizopropylamid alebo amid sodný, alebo lítium-N-silylalkylamidy, ako je napríklad lítium-N-(bis)trifenylsilylamid alebo lítiumalkyly, ako je napríklad n-butyllítium.

Bázy sa používajú v množstve 1 mól až 10 mólov, výhodne 1 mól až 3 móly, vzťahujúc na 1 mól zlúčenín všeobecných vzorcov II, III, IV a Va.

Všetky reakcie sa vykonávajú všeobecne pri normálnom, zvýšenom alebo zníženom tlaku, napríklad 0,05 až 0,5 MPa. Zvyčajne sa pracuje pri normálnom tlaku.

Spôsob (A) sa vykonáva výhodne v xyléne alebo dichlórbenzéne, prípadne za prítomnosti trietylamínu, za varu pod spätným chladičom.

Bázou katalyzovaná reesterifikácia sa vykonáva s niektorým z vyššie uvedených alkoholov, výhodne s metylalkoholom, pri teplote v rozmedzí -10°C až 40°C , výhodne pri teplote miestnosti.

Ako bázy sú vhodné všeobecne hydrogénuhličitan sodný, metanolát sodný, hydrazínhydrát, uhličitan draselný, alebo uhličitan cézny. Výhodný je uhličitan cézny.

Spôsob (B) sa vykonáva v niektorom z vyššie uvedených éterov s lítiumalkylovými zlúčeninami alebo s lítium-N-silylamidmi, ako je napríklad n-butyllítium, lítiumdiizopropylamid alebo lítium-bis-trimetylsilylamid, výhodne v tetrahydrofuráne a s lítium-bis-trimetylsilylamidom alebo n-butyllítiom, pri teplote v rozmedzí -100°C až 20°C , výhodne -75°C až -40°C .

Pre spôsob (C) sa hodia pre 1. krok výhodne vyššie uvedené alkoholy, v prípade nasledujúcej cyklizácie tetrahydrofurán.

Ako bázy pre cyklizáciu sú vhodné predovšetkým vyššie uvedené lítium-N-silylalkylzlúčeniny alebo n-butyllítium.

Obzvlášť výhodné je n-butyllítium.

Prvý reakčný krok sa vykonáva pri teplote varu zodpovedajúceho alkoholu, cyklizácia sa vykonáva v teplotnom rozmedzí -70°C až teplota miestnosti.

Cyklizácia (D) sa vykonáva za prítomnosti pomocného prostriedku a/alebo za prítomnosti kyseliny.

Ako kyseliny sú vhodné všeobecne anorganické kyseliny, ako je napríklad kyselina chlorovodíková alebo kyselina sírová, alebo

organické karboxylové kyseliny s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituované fluórom, chlórrom, a/alebo brómom, ako je napríklad kyselina octová, kyselina trifluóroctová, kyselina trichlóroctová alebo kyselina propiónová, alebo tiež sulfónové kyseliny s alkylovými zvyškami s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ako je napríklad kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina benzénsulfónová alebo kyselina toluénsulfónová. Obzvlášť výhodná je kyselina chlorovodíková.

Kyseliny sa používajú v množstve 1 mól až 10 mólov, výhodne 1 mól až 2 móly, vzťahujúc na 1 mól zlúčeniny všeobecného vzorca VI.

Ako pomocné činidlá sú vhodné bežné reagenty, ako je fosgén, karbonyldiimidazol, dietyléster kyseliny uhličitej alebo trichlórmetyléster kyseliny chlórnavovej.

Ako rozpúšťadlá sú vhodné vyššie uvedené halogénované uhľovodíky, výhodný je metylénchlorid.

Cyklizácia sa vykonáva všeobecne pri teplote v rozmedzí -20 °C až 100 °C, výhodne -20 °C až teplota miestnosti.

Acylácia (E) sa vykonáva všeobecne v niektorom z vyššie uvedených éterov alebo halogénovaných uhľovodíkov, výhodne v tetrahydrofuráne alebo metylénchloride pri teplote v rozmedzí -30 °C až 50 °C, výhodne -10 °C až teplota miestnosti.

Kopulačná reakcia (G) so zlúčeninami kyseliny boronovej a cínarylovými zlúčeninami sa vykonáva tiež v niektorom z vyššie uvedených éterov alebo uhľovodíkov, výhodne v tetrahydrofuráne alebo toluéne a za prítomnosti paládiového komplexu.

Ako paládiové komplexy sú vhodné napríklad $\text{Pd}[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4$, $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$ alebo $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2\text{PdCl}_2$. Výhodný je $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4\text{Pd}$.

Reakcia sa vykonáva pri teplote v rozmedzí teplota

miestnosti až 150 °C, výhodne pri teplote varu zodpovedajúceho rozpúšťadla.

Redukcia sa vykonáva všeobecne pomocou hydridov v inertných rozpúšťadlách alebo pomocou boranov, diboranov alebo ich komplexných zlúčenín.

Výhodne sa redukcia vykonáva pomocou hydridov, ako sú komplexné bórhydridy alebo alumíniumhydridy, ako i pomocou boranov. Obzvlášť výhodne sa pritom používa natriumbórhydrid, lítiumbórhydrid, natriumkyanobórhydrid, lítiumalumíniumhydrid, natrium-bis-(2-metoxyetoxy)alumínium-hydrid alebo borantetrahydrofurán.

Redukcia sa vykonáva všeobecne pri teplote v rozmedzí -50 °C až teplota varu zodpovedajúceho rozpúšťadla, výhodne v rozmedzí -20 °C až 90 °C.

Redukcie sa môžu vykonávať všeobecne vodíkom vo vode alebo v inertných organických rozpúšťadlách, ako sú alkoholy, étery alebo halogénované uhľovodíky, alebo v ich zmesiach, za použitia katalyzátorov, ako je Raney-nikel, paládium, paládium na živočišnom uhlí, alebo hydridy alebo borany v inertných rozpúšťadlách, prípadne za prítomnosti katalyzátora.

Výhodne sa vykonáva reakcia s hydridmi, ako sú napríklad komplexné bórhydridy alebo alumíniumhydridy. Obzvlášť výhodne sa pritom používajú natriumbórhydrid, lítiumalumíniumhydrid alebo natriumkyanobórhydrid.

Ako rozpúšťadlá sú pritom vhodné všetky inertné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria výhodne alkoholy, ako je metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol alebo izopropylalkohol, alebo étery, ako je dietyléter, dioxan, tetrahydrofurán, glykoldimetyléter alebo dietylénglykoldimetyléter a ďalej amidy, ako je triamid kyseliny hexametylfosforečnej alebo dimetylformamid alebo

kyselina octová. Rovnako tak je možné použiť tiež zmesi týchto uvedených rozpúšťadiel.

Oxidácia na N-oxid sa vykonáva všeobecne v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne v metylénchloride, pomocou oxidačných činidiel, ako je napríklad kyselina metachlórperbenzoová, peroxid vodíka alebo kyselina peroctová, výhodne pomocou kyseliny metaperbenzoovej, pri teplote v rozmedzí 0 °C až 80 °C, obzvlášť 0 °C až 60 °C.

Odštiepenie ochranných skupín hydroxyskupín sa vykonáva všeobecne pomocou bežných metód, napríklad hydrogenolytickým štiepením benzyléteru vo vyššie uvedených inertných rozpúšťadlách za prítomnosti katalyzátora pomocou plynného vodíka.

Odštiepenie ochranných skupín aminoskupín sa vykonáva tiež pomocou bežných metód a síce výhodne Boc pomocou kyseliny chlorovodíkovej v dioxane, Fmoc pomocou piperidínu a Z pomocou HBr/HOAc, alebo hydrogenolýzou.

Vyššie uvádzané iné derivatizačné reakcie sa vykonávajú všeobecne podľa metód, publikovaných v Compendium of Organic Synthetic Methods, T. T. Harrison a S. Harrison, Wiley Interscience.

Výhodne sa vykonávajú redox reakcie, reduktívne aminácie, reesterifikácie a halogenizácie metylových skupín N-brómsukcinimidom (NBS) alebo N-chlórsukcinimidom (NCS), čo je v nasledujúcom príkladovo objasnené.

Ako rozpúšťadlá pre alkyláciu sú vhodné bežné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria výhodne étery, ako je napríklad dietyléter, dioxan, tetrahydrofuran a glykoldimetyléter, uhľovodíky, ako je napríklad benzén, toluén, xylén, hexán, cyklohexán a ropné frakcie, halogénované uhľovodíky, ako je napríklad dichlórmetán, trichlórmetán, tetrachlórmetán, dichlóretylén, trichlóretylén

a chlórbenzén, alebo ďalej etylester kyseliny octovej, trietylamin, pyridín, dimetylsulfoxid, dimetylformamid, acetonitril, acetón alebo nitrometán. Tiež tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel. Výhodný je dichlórmetán, dimetylsulfoxid a dimetylformamid.

Alkylácia sa vykonáva vo vyššie uvedených rozpúšťadlách pri teplote v rozmedzí 0 °C až 150 °C, výhodne pri teplote miestnosti až 100 °C, za normálneho tlaku.

Amidácia a sulfónamidácia sa vykonáva všeobecne v inertných rozpúšťadlách za prítomnosti bázy a dehydratačného činidla.

Ako rozpúšťadlá sú tu vhodné inertné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria halogénované uhľovodíky, ako je napríklad dichlórmetán, trichlórmetán, tetrachlórmetán, 1,2-dichlóretán, trichlóretán, tetrachlóretán, 1,2-dichlóretylén a trichlóretylén, uhľovodíky, ako je napríklad benzén, toluén, xylén, cyklohexán a ropné frakcie, alebo ďalej nitrometán, dimetylformamid, acetonitril alebo tetrahydrofurán. Tiež tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel. Obzvlášť výhodný je dichlórmetán a tetrahydrofurán.

Ako bázy pre amidáciu a sulfónamidáciu sú vhodné bežné báziké zlúčeniny. K týmto patria predovšetkým hydroxidy alkalických kovov a kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid lítový, hydroxid sodný, hydroxid draselný a hydroxid bárnatý, hydridy alkalických kovov, ako je napríklad hydrid sodný, uhličitan alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako je napríklad uhličitan sodný a uhličitan draselný, alkoholáty alkalických kovov, ako je napríklad metanolát alebo etanolát sodný a metanolát alebo etanolát draselný a terc.-butylát draselný alebo organické amíny, ako je napríklad benzyltrimetylamóniumhydroxid, tetrabutylamóniumhydroxid, pyridín, trietylamin alebo N-metylpiperidín.

Amidácia a sulfonamidácia sa všeobecne vykonávajú pri

teplote v rozmedzí 0 °C až 150 °C, výhodne v rozmedzí 25 °C až 40 °C.

Amidácia a sulfonamidácia sa všeobecne vykonávajú pri normálnom tlaku, je však ale tiež možné pracovať pri zníženom alebo zvýšenom tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Pri vykonávaní amidácie a sulfonamidácie sa báza používa všeobecne v množstve 1 až 3 mól, výhodne 1 až 1,5 mól, vzťahujúc na jeden mól zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny.

Ako dehydratačné reagenty sú vhodné karbodiimidy, ako je napríklad diizopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid alebo N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimid-hydrochlorid, alebo karbonylové zlúčeniny, ako je napríklad karbonyldiimidazol alebo 1,2-oxazoliové zlúčeniny, ako je napríklad 2-etyl-5-fenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonát alebo anhydrid kyseliny propánfosforečnej alebo izobutylchlórformát alebo benzotriazolyloxy-tris-(dimetyl-amino)-fosfónium-hexafluórfosfát, alebo difenylesteramid kyseliny fosfónovej alebo chlorid kyseliny metánsulfónovej, prípadne za prítomnosti báz, ako je napríklad trietylamin, N-etylpiperidín alebo 4-dimetylaminopyridín.

Ako bázy sú vhodné pre zmydelnenie bežné anorganické bázy. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov a kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo hydroxid bárnatý, alebo uhličitany alkalických kovov, ako je napríklad uhličitan sodný, uhličitan draselný a hydrogénuhličitan sodný. Obzvlášť výhodný je hydroxid sodný alebo hydroxid draselný.

Ako rozpúšťadlá je pre zmydelnenie vhodná voda alebo organické rozpúšťadlá, bežné na zmydelňovanie. K týmto výhodne patria alkoholy, ako je napríklad metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol, izopropylalkohol a butylalkohol, étery, ako je napríklad tetrahydrofurán alebo dioxán alebo tiež dimetylformamid alebo dimetylsulfoxid, hlavne sa používajú alkoholy ako je

metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol alebo izopropylalkohol. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel.

Zmydelnenie sa vykonáva všeobecne pri teplote v rozmedzí 0 °C až 100 °C, výhodne 20 °C až 80 °C.

Všeobecne sa zmydelnenie vykonáva pri normálnom tlaku, je však ale tiež možné pracovať pri zníženom alebo zvýšenom tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Pri vykonávaní zmydelnenia sa báza používa všeobecne v množstve 1 až 3 mólov, výhodne 1 až 1,5 mólov, vzťahujúc na jeden mól zodpovedajúceho esteru. Obzvlášť výhodne sa používajú molárne množstvá reaktantov.

Esterifikácia sa vykonáva všeobecne pomocou zodpovedajúcich alkoholov za prítomnosti kyselín, výhodne kyseliny sírovej, pri teplote v rozmedzí 0 °C až 150 °C, výhodne v rozmedzí 50 °C až 100 °C a pri normálnom tlaku.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov IV, VIII a IX sú známe alebo sa môžu pomocou bežných metód vyrobiť.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII sú z väčšej časti nové a môžu sa vyrobiť napríklad vyššie popísaným spôsobom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sú čiastočne známe alebo nové a potom sa môžu napríklad vyrobiť tak, že sa zodpovedajúce amíny nechajú reagovať s trichlóretylesterom kyseliny chlórmyravej v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne v xyléne, pri teplote varu pod spätným chladičom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III sú čiastočne známe alebo nové a potom sa môžu vyrobiť napríklad tak, že sa v prípade, že sa vychádza zo zodpovedajúcich karboxylových kyselín, tieto nechajú reagovať buď so systémom izobutylester kyseliny chlórmyravej/acetón, azid sodný/voda alebo difenylfosforylazid/

tetrahydrofurán alebo so xylénom alebo metylénchloridom za prítomnosti niektorej z vyššie uvedených báz, výhodne trietylamínu, pri teplote v rozmedzí $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota miestnosti.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov V a Va sú čiastočne známe alebo nové a môžu sa vyrobiť buď odštiepením dusíka zo zodpovedajúcich azidov karboxylových kyselín a reakciou so zodpovedajúcimi alkoholmi alebo reakciou zodpovedajúcich amínov s esterami kyseliny chlórmyravy, výhodne s benzylesterom kyseliny chlórmyravy, v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne v tetrahydrofuráne alebo dioxane, pri teplote v rozmedzí $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne v rozmedzí $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII sú z väčšej časti nové a môžu sa vyrobiť vyššie popísanými spôsobmi.

Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia sú nové a môžu sa napríklad vyrobiť spôsobmi, popísanými v odstavcoch (A), (B), (D) alebo (E).

Zlúčeniny všeobecných vzorcov (Ib), (Ic), (Id), (Ie) a (If) sú nové a môžu sa vyrobiť pomocou vyššie uvedených spôsobov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VI sú z väčšej časti známe alebo nové a môžu sa vyrobiť napríklad tak, že sa vychádza z voľných amínov Ia a tieto sa nechajú reagovať buď s acetonidom glycerolaldehydu v metylalkohole a za prítomnosti systému octan sodný/nátriumkyánbórhydrid alebo nátriumboranátov a metylalkoholu pri teplote v rozmedzí $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne v rozmedzí $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a za normálneho tlaku.

Zavedenie atómu halogénu Y (zlúčeniny všeobecného vzorca If) sa vykonáva v prípade brómu a jódu buď s elementárnym brómom alebo jódom, alebo v prípade brómu alebo jódu za prítomnosti striebornej soli, v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne metylénchloridu, acetonitrilu alebo chloroformu, pri

teplote v rozmedzí -30 °C až 60 °C, výhodne 0 °C až 30 °C za normálneho tlaku.

Ako strieborné soli sú vhodné napríklad tetrafluóroborát strieborný, trifluórmétánsulfonát strieborný alebo trifluóracetát strieborný.

Minimálne inhibičné koncentrácie (MIK) sa stanovujú postupom radového zriedenia na Iso-sensitest agare (oxoid). Pre každú testovanú látku sa pripraví rad agarových platní, ktoré obsahujú účinnú látku vo vždy dvojnásobne klesajúcom zriedení. Agarové platne sa zaočkujú pomocou multibodového inokulátora (Denley). Na zaočkovanie sa použijú cez noc kultivované kultúry pôvodcov, ktoré sa vopred nariesia tak, aby každý očkovací bod obsahoval asi 10^4 kolónie tvoriacich častíc. Zaočkované agarové platne sa kultivujú pri teplote 37 °C a po asi 20 hodinách sa zisťuje rast zárodkov. Hodnota minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIK) ($\mu\text{g/ml}$) udáva najnižšiu koncentráciu účinnej látky, pri ktorej nie je prostým okom pozorovateľný žiaden rast.

T a b u l' k a Hodnoty MIK

Pr.	Staph. 133	Staph. 48N	Staph 25701	Staph. 9TY	E. coli Neumann	Klebs. 57 USA	Psdm. Bonn
22	4	2	1	2	>32	>32	>32
26	8	8	8	8	>32	>32	>32
39	2	2	2	1	>32	>32	>32
40	2	4	2	1	>32	>32	>32
41	2	2	2	2	>32	>32	>32
42	2	4	4	2	>32	>32	>32
43	1	1	1	1	>32	>32	>32
44	0,25	0,25	0,25	0,25	>32	>32	>32
46	2	2	2	0,5	>32	>32	>32
51	4	2	2	1	>32	>32	>32
56	8	4	4	4	>32	>32	>32
59	4	2	2	1	>32	>32	>32
60	16	8	8	8	>32	>32	>32
101	2	2	2	2	>32	>32	>32
102	8	8	8	8	>32	>32	>32

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie a If vykazujú pri nepatrnej toxicite široké antibakteriálne spektrum, špeciálne voči gram-pozitívnym baktériám, ako i zárodkom mykobaktérií, corynobaktérií, Haemophilus influenzae a Anaerobae. Tieto vlastnosti umožňujú ich použitie ako chemoterapeutických účinných látok v humánnej a veterinárnej medicíne.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú účinné voči širokému spektru mikroorganizmov. Pomocou nich sa môžu potláčať gram-pozitívne baktérie a baktériám podobné mikroorganizmy, ako i potláčať, zlepšovať a/alebo liečiť týmito pôvodcami vyvolávané ochorenia.

Obzvlášť účinné sú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu voči baktériám a baktériám podobným mikroorganizmom. Sú preto obzvlášť vhodné na profylaxiu a chemoterapiu lokálnych a systemických infekcií v humánnej a veterinárnej medicíne, ktoré sú týmito pôvodcami vyvolávané.

Predmetom predloženého vynálezu sú tiež farmaceutické prípravky, ktoré okrem netoxických, inertných, farmaceuticky vhodných nosných látok obsahujú jednu alebo niekoľko zlúčenín podľa predloženého vynálezu alebo z jednej alebo niekoľkých týchto účinných látok podľa predloženého vynálezu pozostávajú. Predmetom predloženého vynálezu je tiež spôsob výroby takýchto farmaceutických prostriedkov.

Účinná látka alebo účinné látky sa môžu vyskytovať s jednou alebo viacerými nosnými látkami tiež v mikrokapsulovanej forme.

Terapeuticky účinné zlúčeniny by mali byť obsiahnuté vo vyššie uvedených farmaceutických prípravkoch výhodne v koncentrácii asi 0,1 až 99,5 %, hmotnostných, obzvlášť asi 0,5 až 95 % hmotnostných, vzťahujúc na celkovú zmes.

Vyššie uvedené farmaceutické prostriedky môžu okrem zlúčenín podľa predloženého vynálezu obsahovať tiež ďalšie farmaceuticky účinné látky.

Všeobecne sa ukázalo ako v humánnej, tak tiež veterinárnej medicíne ako výhodné na dosiahnutie požadovaných výsledkov aplikovať účinné látky podľa predloženého vynálezu v celkovom množstve asi 0,5 až 500 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodne 5 až 100 mg/kg telesnej hmotnosti za 24 hodín, prípadne vo forme viac jednotlivých dávok. Jednotlivá dávka obsahuje účinnú látku alebo účinné látky podľa predloženého vynálezu výhodne v množstve asi 1 až asi 80 mg/kg telesnej hmotnosti, obzvlášť 3 až 30 mg/kg telesnej hmotnosti.

Nové zlúčeniny sa môžu vo zvyčajných koncentráciách a prípravkoch kombinovať spoločne s krmivami, prípadne inhibítormi laktamázy, napríklad s penicilínami, ktoré sú obzvlášť odolné voči penicilináze a s kyselinou clavulanovou. Takáto kombinácia je napríklad s oxacilínom alebo s dicloxacilínom.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu za účelom rozšírenia spektra účinku a na zvýšenie účinku kombinovať tiež s inými antibiotikami.

Príklady vyhotovenia vynálezu

Zmesi, používané ako pohyblivé fázy pre chromatografiu:

- I dichlórmetán : metylalkohol
- II toluén : etylacetát
- III acetonitril : voda
- IV etylacetát
- V petroléter : etylacetát

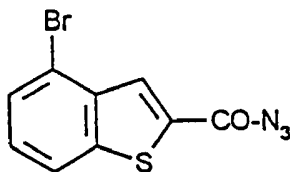
Skratky

Z	benzyloxykarbonyl
Boc	terc.-butyloxykarbonyl
DMF	dimetylformamid
Ph	fenyl
Me	metyl
THF	tetrahydrofurán
CDI	karbonylimidazol
DCE	dichlóretán

Východiskové zlúčeniny

Príklad I

Azid kyseliny 4-bróm-benzo[b]tiofén-2-karboxylovej

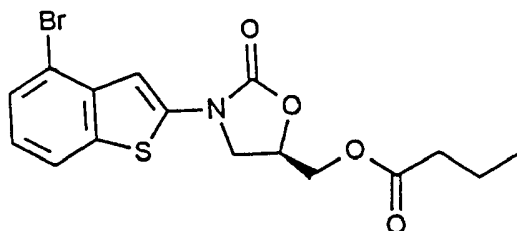


K roztoku 140 g (545 mmól) kyseliny 4-bróm-benzo[b]tiofén-2-karboxylovej (Indian J. Chem., Sect. B, 1984, str. 38 - 41) a 90 ml (643 mmól) trietylamínu v 1120 ml acetónu, ochladenému na teplotu 0 °C, sa pomaly prikvapká 91,2 ml (708 mmól) izobutylesteru kyseliny chlórnmravčej v 500 ml acetónu. Reakčná zmes sa mieša po dobu 45 minút pri teplote 0 °C a potom sa pomaly prikvapká 53,8 g (830 mmól) azidu sodného v 270 ml vody. Mieša sa po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C a vsádzka sa potom vleje do 5 l ľadovej vody. Vytvorená zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a na vzduchu sa usuší.

Výťažok: 116,7 g (76 % teória).

Príklad II

(5R)-3-[4-bróm-benzo[b]tiofenyl]-5-butyryloxy-metyl-oxazolidín-2-ón



Roztok 3,2 g (38 mmól) bromidu lítneho a 8,3 g (38 mmól) tributylfosfinoxidu v 200 ml xylénu sa varí po dobu jednej hodiny na odlučovači vody. Teraz sa za varu roztoku pokiaľ možno rýchlo prikvapká roztok 105 g (372 mmól) zlúčeniny z príkladu I a 52 ml (372 mmól) R(-)-glycidylbutyrátu v 300 ml xylénu (silný vývin plynu). Po skončení prídavku sa reakčná zmes mieša po dobu 10 minút za varu pod spätným chladičom. Potom sa nechá vychladnúť na teplotu miestnosti a zahustí sa. Surový produkt sa chromatografuje na silikagéli s použitím metylénchloridu.

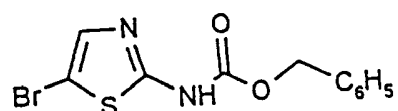
Výťažok: 44,4 g (30 % teória)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, TMS): 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,88 (s, 1H); 5,47 - 5,54 (m, 1H); 4,72 (d, $J = 13$ Hz, 1H); 4,28 - 4,48 (m, 2H); 4,0 - 4,1 (m, 1H); 2,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,55 (h, $J = 7$ Hz, 2H); 0,86 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

MS (DCI): 398 (m^+ , 95%), 400 ($\text{M}^+ + 2$, 100%)

Príklad III

2-benzyloxykarbonylamino-5-bróm-tiazol



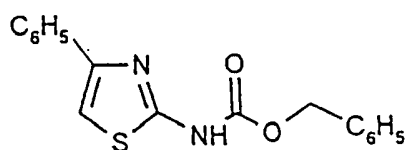
K roztoku 25 g (96 mmól) 2-amino-5-brómtiazolu v 100 ml dioxanu a 190 ml nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného sa za chladienia ľadom pomaly prikvapká 15,1 ml (106 mmól) benzylesteru kyseliny chlórmravčej. Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, potom sa dioxan vo vákuu odparí, vyzrážaná pevná látka sa odsaje a premyje sa vodou a petroléterom. Získaný zvyšok sa čistí na silikagéli za použitia systému dichlórmétán/metylalkohol (50 : 1) ako eluačného činidla.

Výťažok: 17 g (58 % teória)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, TMS): 12,62 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,40 (m, 5H); 5,23 (s, 2H).

Príklad IV

2-benzyloxykarbonylamino-4-fenyltiazol

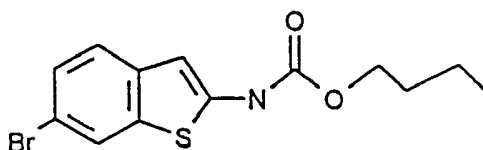


Keď sa vychádza z 2-amino-4-fenylthiazolu (J. Med. Chem. 26, 1158 (1983)), získa sa produkt analogicky ako v príklade 3.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, TMS): 12,00 (s, 1H); 7,88 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,37 (m, 8H); 5,26 (s, 2H).

Príklad V

6-bróm-2-n-butyloxykarbonylamino-benzo[b]tiofén



Do 1,6 l vriaceho n-butanolu sa po častiach pridá 134,4 g (451 mmól) azidu kyseliny 6-bróm-benzo[b]tiofén-2-karboxylovej (pripraveného analogicky ako v príklade 1), pričom dochádza k silnému vývinu plynu. Po skončení prídavku sa reakčná zmes varí ešte po dobu 10 minút pod spätným chladičom, potom sa ochladí na teplotu miestnosti a n-butanol sa odtiahne na rotačnej odparovačke. Získaný zvyšok sa rozmieša po dobu jednej hodiny v zmesi petroléteru a dietyléteru (8 : 2) a odsaje sa.

Výťažok: 112 g (76 % teória)

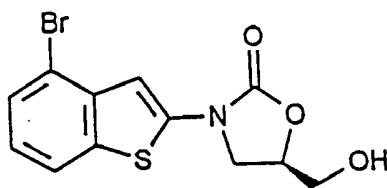
Teplota topenia: 115 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, TMS): 11,04 (s, 1H); 8,08 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 7$ Hz, 1H); 7,4 (dd, $J = 7$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H); 6,8 (s, 1H); 4,16 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 1,63 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H); 1,38 (h, $J = 6,5$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Výrobné príklady

Príklad 1

(5R)-3-[4-bróm-benzo[b]tiofenyl]-5-hydroxy-metyl-oxazolidín-2-ón



44,4 g (109,5 mmól) zlúčeniny z príkladu II sa zmieša so 7,14 g (21,9 mmól) uhličitanu cézneho, rozpustí sa v 500 ml metylalkoholu a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa zahustí, získaný zvyšok sa rozmieša s 500 ml petroléteru a odsaje sa. Zrazenina sa dobre premyje vodou a petroléterom a usuší sa.

Výťažok: 22 g (61 % teória)

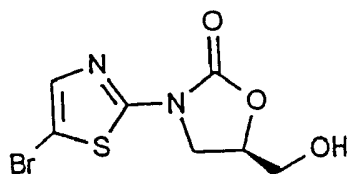
Teplota topenia: 203 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, TMS): 7,9 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,17 (t, $J = 7,15$ Hz, 1H); 6,7 (s, 1H); 5,33 (br, 1H); 4,83 - 4,93 (m, 1H); 4,23 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H); 4,0 (dd, $J = 9,5$ Hz, 6,5 Hz, 1H); 3,58 - 3,80 (m, 2H).

$\alpha_{\text{D}}^{20} = -76,7^\circ$ ($c = 0,9$, DMSO)

Príklad 2

(5R)-3-(5-bróm-2-tiazolyl)-5-hydroxymetyl-oxazolidín-2-ón



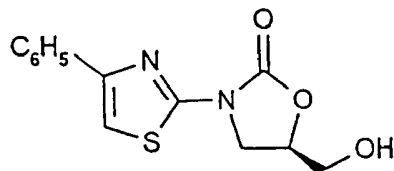
15,6 g (49,5 mmól) zlúčeniny z príkladu III sa suspenduje v 125 ml absolútneho tetrahydrofuránu. Pri teplote -78°C sa pridá 59,6 ml 1 M roztoku lítium-bis-trimetylsilylamidu v tetrahydrofuráne, zahreje sa za 15 minút na teplotu 0°C a opäť sa ochladí na -78°C . Potom sa pridá 13,9 ml (99,5 mmól) (R)-glycidylbutyrátu a reakčná zmes sa mieša po dobu 18 hodín, pričom sa pomaly zahrieva na teplotu miestnosti. Vytvorená zrazenina sa odsaje, filtrát sa zriedi dichlórmetánom, premyje sa roztokom chloridu amonného a vodná fáza sa trikrát premyje dichlórmetánom. Spojené organické fázy sa vysušia pomocou síranu horečnatého a zahustia sa. Získaný zvyšok, ako i prv získaná produkt obsahujúca zrazenina sa chromatografuje na silikagéli za použitia systému toluén/etylacetát (5 : 1 ≥ 1 : 1). Získa sa takto 1,91 g produktu, ako i 6,06 g butyrátu produktu. Tento ester sa rozpustí v 24 ml metylalkoholu, zmieša sa s 1,16 ml (24 mmól) hydrazínhydrátu a reakčná zmes sa mieša po dobu 4 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa zahustí a získa sa ďalšia frakcia produktu. Všetky produkt obsahujúce frakcie sa rozotrá s dietyléterom a získaná pevná látka sa odsaje a usuší.

Výťažok: 3,07 g (23 % teória)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, TMS): 7,59 (s, 1H); 5,27 (t, $J = 5$ Hz, 1H); 4,87 (m, 1H); 4,18 (t, $J = 9$ Hz, 1H); 3,94 (dd, $J = 9,6$ Hz, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,57 (m, 1H).

Príklad 3

(5R)-3-(4-fenyl-2-tiazolyl)-5-hydroxy-metyloxazolidín-2-ón



10 g (32,2 mmól) zlučieniny z príkladu IV v 80 ml absolútneho tetrahydrofuránu sa pri teplote -78°C zmieša s 11,6 ml 2,5 N roztoku n-butyllítia v hexáne. Zmes sa nechá zahriať na teplotu -30°C , potom sa znova ochladí na -78°C a pridá sa 4,05 ml (29 mmól) (R)-glycidylbutyrátu. Reakčná zmes sa mieša po dobu 18 hodín, pričom sa pomaly zahrieva na teplotu miestnosti. Kvôli spracovaniu sa zriedi dichlórmetánom, premyje sa nasýteným roztokom chloridu amonného a vodná fáza sa trikrát extrahuje dichlórmetánom. Organické fázy sa spoja, vysušia sa pomocou síranu horečnatého a zahustia sa. Získaný zvyšok sa čistí na silikagéli za použitia systému toluén/etylacetát (20 : 1 $\geq$ 1 : 1) ako eluačného činidla.

Výťažok: 4,75 g (53,5 % teória)

Teplota topenia: 156°C (éter)

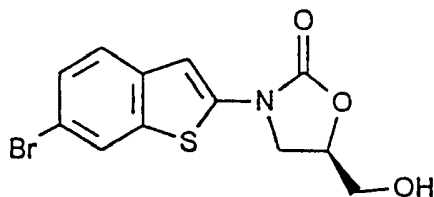
$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO, TMS): 7,93 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,5 - 7,30 (m, 3H); 5,28 (t, $J = 5$ Hz, 1H); 4,77 (m, 1H); 4,32 (t, $J = 9$ Hz, 1H); 4,13 (dd, $J = 9,6$ Hz, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,62 (m, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -90,2^{\circ}$ ($c=0,5$, DMSO)

MS (EI): $m/e = 276$ (M^+), 134 (100%)

Príklad 4

(5R)-3-[6-bróm-benzo[b]tiofenyl]-5-hydroxy-metyl-oxazolidín-2-ón



112 g (341 mmól) zlúčeniny z príkladu V, rozpustených v 1 litri tetrahydrofuránu, sa zmieša s 10 mg 1,10-fenatrolín-hydrátu a ochladí sa na teplotu -70 °C. Teraz sa pomaly prikvapká asi 136 ml 2,5 N roztoku n-butyllítia v hexáne až do zmeny farby na červenú. Potom sa prikvapká 48,9 ml (350 mmól) (R)-glycidylbutyrátu, reakčná zmes sa nechá prejsť na teplotu miestnosti, zmieša sa s nasýteným roztokom chloridu amonného, organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa dvakrát extrahuje etylesterom kyseliny octovej. Spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu sodného a zahustia sa. Získaný zvyšok sa rozmieša v dietyléteri, odsaje sa a vysuší.

Výťažok: 97,4 g (87 % teória)

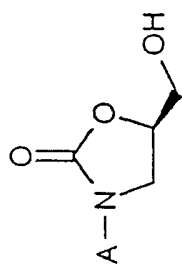
Teplota topenia: 246 °C

$\alpha_D^{20} = -54,2^\circ$ ($c = 0,9$, DMSO)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, TMS): 8,15 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 7$ Hz, 1H); 7,47 (dd, $J = 7$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H); 6,8 (s, 1H); 5,28 (br, 1H); 4,7 - 4,95 (m, 1H); 4,19 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H); 3,92 (dd, $J = 9,5$ Hz, 6,5 Hz, 1H); 3,55 - 3,80 (m, 2H).

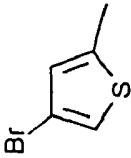
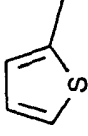
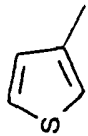
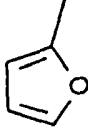
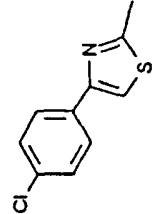
Analogicky ako je popísané v príklade 4 sa vyrobia zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke 1.

T a b u l k a 1

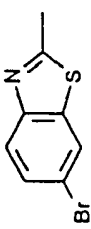
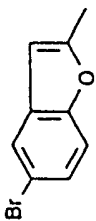
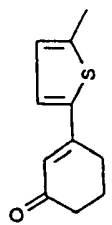
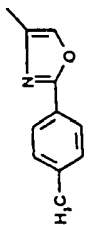
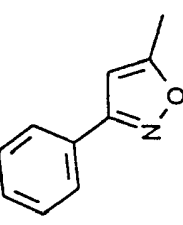


Pr.	A	podľa pr.	výťažok (% teor.)	t. t. [°C]	R _f zmes rozp. (pomer)	α_D^{20} DMSO (c =)
5		I / II / I	51	223		-62,2° (1,0)
6		I / II / I	65	130-136		-41,4° (1,6)
7		I / II / I	70	109		-29,5° (1,1)

T a b u l' k a 1 (pokračovanie)

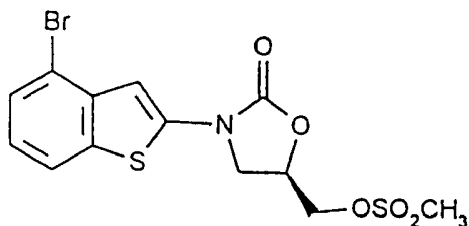
Pr.	A	podľa pr.	výťažok (% teor.)	t. t. [°C]	R _f zmes rozp. (pomer)	α_D^{20} DMSO (c =)
8		I / II / I	60	156		-60,4° (0,8)
9		I / II / I	78	164		-58,7° (0,9)
10		I / II / I	79	132	0,16 II (6:4)	-51,4° (1,0)
11		I / II / I	80			-31,4° (1,1)
12		IV / 3	66		0,07 II (10:1)	

T a b u ľ k a 1 (pokračovanie)

Pr.	A	podľa pr.	výťažok: (% teor.)	t. t. [°C]	R _f zmes rozp. (pomer)	α_D^{20} DMSO (c =)
13		III / 2	14		0,25 II (1:1)	
14		I / V / 6	80	169-170	0,23 I (1:1)	-53,2° (0,9)
15		I / V / 6	43	178-180	0,34 I (100:5)	+0,8° (0,7)
16		I / V / 6	73	-	0,25 II (1:1)	-
17		I / V / 6	42	186-187	0,12 II (1:1)	-

Príklad 18

(5R)-1-(4-bróm-benzo[b]tiofenyl)-5-metán-sulfonylmetyl-oxazolidín-2-ón



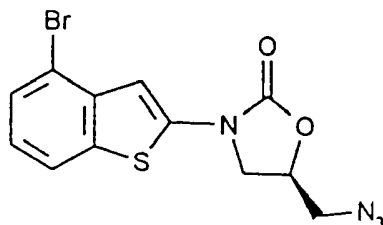
Roztok 22 g (67,3 mmól) zlúčeniny z príkladu 1 a 15,5 ml (113 mmól) trietylamínu v 250 ml metylénchloridu sa ochladí na teplotu -10°C a pomaly sa zmieša s 8 ml (107 mmól) chloridu kyseliny metánsulfónovej. Reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote -10°C a potom sa vleje do ľadovej vody. Po oddelení organickej fázy sa táto postupne vždy raz premyje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou, táto organická fáza sa potom vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa.

Výťažok: 25 g (92 % teória)

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO, TMS): 7,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 5,11 - 5,28 (m, 1H); 4,57 (d, $J = 5$ Hz, 2H); 4,36 (t, $J = 15$ Hz, 1H); 4,02 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H); 3,28 (s, 3H).

Príklad 19

(5R)-3-(4-bróm-benzo[b]tiofenyl)-5-azidometyl-oxazolidín-2-ón



25 g (62 mmól) zlúčeniny z príkladu 18 sa rozpustí v 250 ml DMF a zmieša sa so 4,4 g (67 mmól) azidu sodného. Takto získaná reakčná zmes sa mieša po dobu 14 hodín pri teplote 70 °C, načo sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a vleje sa do 2 litrov ľadovej vody. Vyzrážaná pevná látka sa odsaje, premyje sa vodou a petroléterom a na vzduchu sa usuší.

Výťažok: 20,3 g (93 % teória)

Teplota topenia: 115 °C

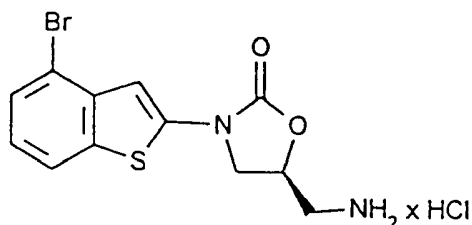
$\alpha_D^{20} = -180,8^\circ$ (DMSO, $c = 0,5$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, TMS): 7,93 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,73 (s, 1H); 5,0 - 5,14 (m, 1H); 4,3 (t, $J = 10$ Hz, 1H); 3,97 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H); 3,8 (d, $J = 5$ Hz, 2H).

MS (DC): 353 (M^+ , 98%); 355 (M^{+2} , 100%)

Príklad 20

Hydrochlorid (5R)-3-(4-bróm-benzo[b]tiofenyl)-5-amino-metyl-oxazolidín-2-ónu



20 g (57 mmól) zlúčeniny z príkladu 19 sa rozpustí v 60 ml etylénglykoldimetyléteru a zahreje sa na teplotu 50 °C. Potom sa pomaly prikvapká 8 ml (68 mmól) trimetylfosfitu (vývin plynu) a po skončení prídavku sa zahreje na teplotu 90 °C a mieša sa po dobu 2 hodiny pri tejto teplote. Ďalej sa prikvapká 10,7 ml (65 mmól) 6 N kyseliny chlorovodíkovej a reakčná zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny pri teplote 90 °C, načo sa ochladí na teplotu miestnosti, zahustí sa a získaný zvyšok sa rozmieša s horúcim etylalkoholom. Potom sa táto zmes ochladí na teplotu miestnosti a zrazenina sa odsaje. Táto sa potom premyje malým množstvom vody a väčším množstvom petroléteru a za vysokého vákua sa usuší.

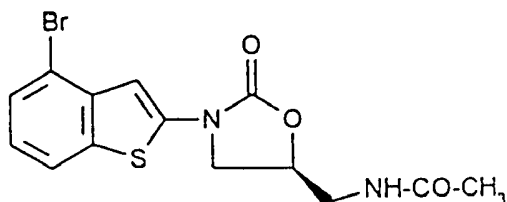
Výťažok: 15 g (73 % teória)

Teplota topenia: > 240 °C

¹H-NMR (D₆-DMSO, TMS): 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 5,05 - 5,22 (m, 1H); 4,38 (t, J = 10 Hz, 1H); 4,04 (dd, J = 10 Hz, J = 6 Hz, 1H); 3,3 (d, J = 6 Hz, 2H)
 $\alpha_D^{20} = -60,7^\circ$ (c = 0,9, DMSO)

Príklad 21

(5S)-3-(4-bróm-benzo[b]tiofenyl)-5-acetyl-aminometyl-oxazolidín-2-ón



15 g (41 mmól) zlúčeniny z príkladu 20 sa zmieša so 150 ml metylénchloridu a 13,9 ml (103 mmól) trietylamínu. Takto získaný reakčný roztok sa za miešania ochladí na teplotu 0 °C a pomaly sa zmieša s 3,9 ml (57 mmól) trietylamínu. Takto získaný reakčný roztok sa za miešania ochladí na teplotu 0 °C a pomaly sa zmieša s 3,9 ml (57 mmól) acetylchloridu. Reakčná zmes sa mieša po dobu 2 hodiny pri teplote 0 °C, zriedi sa 200 ml vody a 150 ml metylénchloridu, organická fáza sa oddelí, vodná fáza sa raz premyje metylénchloridom a spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu sodného. Potom sa zahustia, získaný zvyšok sa rozmieša s 200 ml dietyléteru a odsaje sa.

Výťažok: 12,2 g (83 % teória)

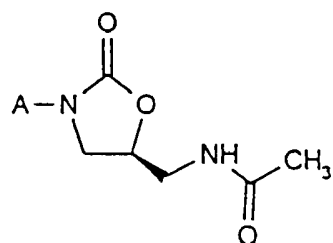
Teplota topenia: 177 °C

¹H-NMR (D₆-DMSO, TMS): 8,28 (t, J = 6,3 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,83 - 4,96 (m, 1H); 4,29 (t, J = 9,5 Hz, 1H); 3,9 (dd, J = 9,5 Hz, J = 6 Hz, 1H); 3,43 - 3,52 (m, 2H); 1,87 (s, 3H).

MS (DCI): 370 (M⁺-1, 40%)

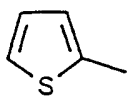
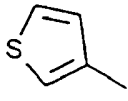
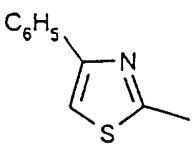
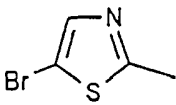
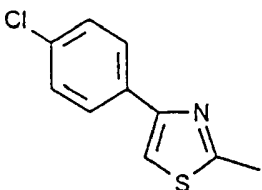
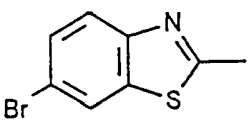
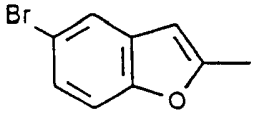
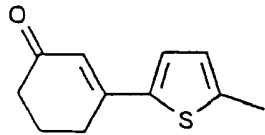
Analogicky ako je popísané v príkladoch 18 až 21 sa vyrobia zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke 2.

T a b u l' k a 2

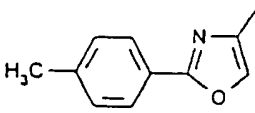
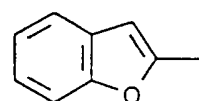


Pr.	A	výt'azok (% teor.)	t.t. [°C]	α_D^{20} DMSO (c =)	vyrobené z pr.
22		50	220 n.Z.	-39,2° (1,3)	5
23					4
24		48	202	+32,7° (0,7)	6
25		75	165	-12,2° (1,1)	7
26		89	148	-34,2° (1,4)	8

T a b u ľ k a 2 (pokračovanie)

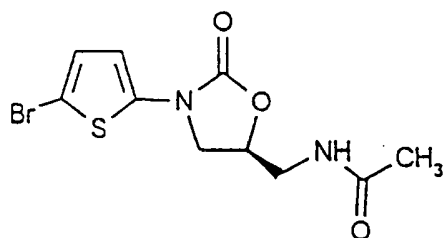
Pr.	A	výtlačok (% teor.)	t.t. [°C]	α_D^{20} DMSO (c =)	vyrobená z pr.
27		70	117	-26,7° (0,9)	9
28		94	125	-31,8° (1,5)	10
29		86	168	-55,8° (0,6)	3
30		83	165	-14,6°C (0,7)	2
31		86	-	-	12
32		43	190- 192		13
33		88	180	-29,43	14
34		75	182	+39,4° (0,57)	15

T a b u ľ k a 2 (pokračovanie)

Pr.	A	výtťažok (% teor.)	t.t. [°C]	α_D^{20} DMSO (c =)	vyrobeno z pr.
35		48	210 (Z)	-45,10 (1,0)	16
36		85	109- 110		14

Príklad 37

(5S)-3-[2-(5-brómtiofenyl)]-5-acetylaminometyl-
oxazolidín-2-ón



5,6 g (23,4 mmól) zlučieniny z príkladu 28 sa rozpustí v 65 ml chloroformu a 45 ml acetonitrilu a ochladí sa na teplotu 0 °C. Potom sa pomaly prikvapká roztok 0,6 ml brómu v 5 ml chloroformu a reakčná zmes sa nechá cez noc za miešania zahriať na teplotu miestnosti. Potom sa zahustí, vyberie sa do 200 ml metylénchloridu a raz sa premyje zriedeným roztokom tiosíranu

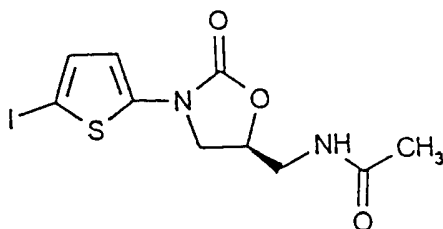
a vodou. Organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného, zahustí sa a chromatografuje sa na silikagéli za použitia zmesi petroléteru a etylacetátu 1 : 1.

Výťažok: 4,82 g (65 % teória)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, TMS): 8,24 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 6,34 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 4,78 - 4,92 (m, 1H); 4,1 (t, $J = 8$ Hz, 1H); 3,7 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 7$ Hz, 1H); 3,4 - 3,48 (m, 2H); 1,8 (s, 3H).
MS (DCI): 316 ($\text{M}^+ + 1$, 20%)

Príklad 38

(5S)-3-[2-(5-jódtiofenyl)]-5-acetylaminofenyl-oxazolidín-2-ón



5 g (21 mmól) zlúčeniny z príkladu 28 sa rozpustí v 60 ml chloroformu a 40 ml acetonitrilu a zmieša sa so 6,2 g (28 mmól) trifluóracetátu strieborného. Potom sa pridá po častiach 5,6 g (22 mmól) jódu a reakčná zmes sa mieša po dobu 48 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa zahustí, vyberie sa do metylénchloridu a vždy raz sa premyje zriedeným roztokom tiosíranu sodného a vodou. Organická fáza sa potom vysuší pomocou bezvodého síranu sodného, zahustí sa a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi etylesteru kyseliny octovej a petroléteru 3 : 7.

Výťažok: 5,7 g (75 % teória)

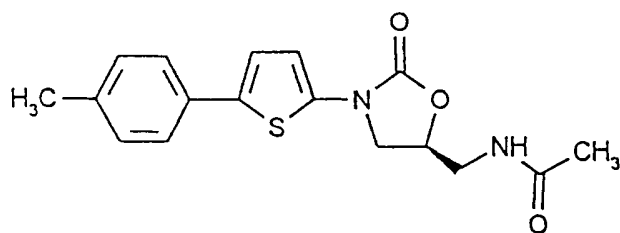
Teplota topenia: > 120 °C (rozklad)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, TMS): 8,25 (br, 1H); 7,14 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 6,26 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 4,7 - 4,9 (m, 1H); 4,08 (t, $J = 9$ Hz, 1H); 3,68 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H); 3,38 - 3,5 (m, 2H); 1,8 (s, 3H).

MS (DCI): 367 ($\text{M}^+ + 1$, 100%)

Príklad 39

(5S)-3-(2-[5-(4-metylfenyl)-tiofenyl]-5-acetyl-aminometyl-oxazolidín-2-ón



510 mg (1,6 mmól) zlúčeniny z príkladu 25 a 286 mg (2,1 mmól) kyseliny 4-metylfenylboronovej sa rozpustí v 10 ml toluénu a zmieša sa s 55 mg (0,048 mmól) $\text{Pd}(\text{P}[\text{C}_6\text{H}_5]_3)_4$. Takto získaný roztok sa varí po dobu jednej hodiny pod spätným chladičom a potom sa pridá 2,2 ml 2 M roztoku uhličitanu sodného. Ďalej sa reakčná zmes varí po dobu 16 hodín pod spätným chladičom, potom sa ochladí na teplotu miestnosti a chromatografuje sa na silikagéli za použitia zmesi petroléteru a etylacetátu (2 : 8).

Výťažok: 240 mg (45 % teória)

Teplota topenia: 215 °C (rozklad)

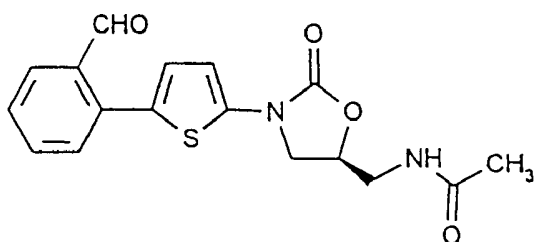
α_D^{20} : +6,4° (DMSO, c = 0,96)

MS (DCI): 331 ($M^+ + 1$, 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (DCI): 8,27 (t, $J = 7$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,22 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 6,5 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 4,77 - 4,90 (m, 1H); 4,14 (t, $J = 9$ Hz, 1H); 3,74 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H); 3,4 - 3,5 (m, 2H); 2,3 (s, 3H); 1,83 (s, 3H).

Príklad 40

(5S)-3-(2-[5-(2-formylfenyl)-tiofenyl]-5-acetylaminometyl-oxazolidín-2-ón



510 mg (1,6 mmól) zlúčeniny z príkladu 25 a 315 mg (2,1 mmól) kyseliny 2-formyl-fenylboronovej (J. Org. Chem. 57 (3), 1992, str. 1015 - 1018) sa rozpustí v 10 ml THF, zmieša sa s 55 mg (0,048 mmól) $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ a varí sa po dobu jednej hodiny pod spätným chladičom. Pridá sa potom 2,2 ml 2 M roztoku uhličitanu sodného a reakčná zmes sa varí po dobu 16 hodín pod spätným chladičom, načo sa ochladí na teplotu miestnosti, zahustí sa a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (petroléter/etylacetát 4 : 6).

Výťažok: 434 mg (79 % teória)

Teplota topenia: 151 °C

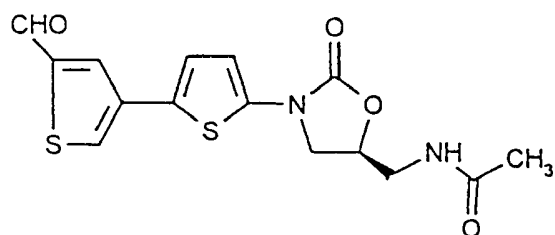
$$\alpha_D^{20} = -6,3^\circ \text{ (DMSO, } c = 0,98)$$

MS (DCI): 345 ($M^+ + 1$, 30%)

¹H-NMR (D₆-DMSO, TMS): 10,1 (s, 1H); 8,29 (t, J = 7 Hz, 1H); 7,88 - 7,93 (m, 1H); 7,7 - 7,78 (m, 1H); 7,5 - 7,63 (m, 1H); 7,08 (d, J = 4 Hz, 1H); 6,67 (d, J = 4 Hz, 1H); 4,7 - 4,95 (m, 1H); 4,19 (t, J = 9 Hz, 1H); 3,8 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 1H); 3,48 (t, J = 6 Hz, 2H); 1,87 (s, 3H).

Príklad 41

(5S)-3-[5-(2-formyl-3-tienyl)-tiozoly]-5-acetyl-aminometyl-oxazolidín-5-ón



510 mg (1,6 mmól) zlúčeniny z príkladu 25 a 320 mg (2,1 mmól) kyseliny 4-(2-formyl)-tiofénboronovej sa rozpustí v 10 ml tetrahydrofuránu, zmieša sa s 55 mg (0,048 mmól) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a reakčná zmes sa varí po dobu jednej hodiny pod spätným chladičom. Potom sa pridá 2,2 ml 2 M roztoku uhličitanu sodného a zmes sa varí po dobu 16 hodín pod spätným chladičom, načo sa ochladí na teplotu miestnosti, pevná látka sa odfiltruje, zvyšok sa premyje vodou, tetrahydrofuránom a dietyléterom a usuší sa.

Výťažok: 270 mg (48 % teória)

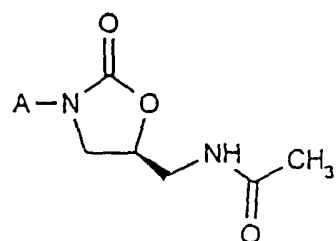
Teplota topenia: > 205 °C (rozklad)

MS (DCI): 351 ($M^+ + 1$, 19%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, TMS): 9,95 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,28 (t, $J = 7$ Hz, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,30 (d, $J = 4$ Hz, 1H); 6,53 (d, $J = 4$ Hz, 1H); 4,7 - 4,95 (m, 1H); 4,15 (t, $J = 9$ Hz, 1H); 3,77 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H); 3,48 (t, $J = 6$ Hz, 2H); 1,85 (s, 3H).

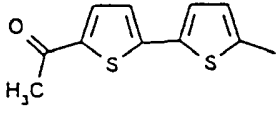
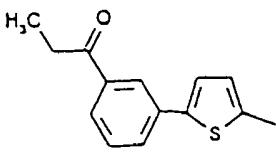
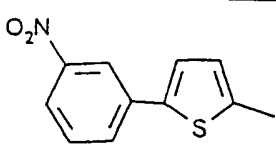
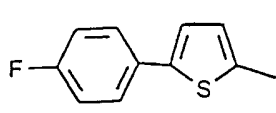
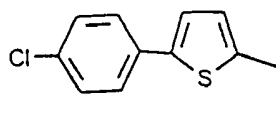
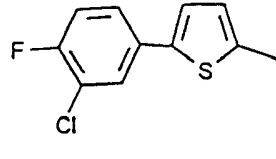
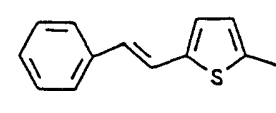
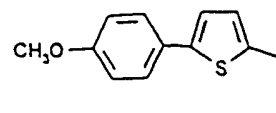
Analogicky ako je popísané v príkladoch 39 - 41 sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 3.

T a b u l' k a 3

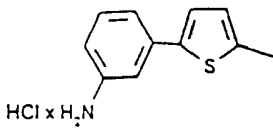
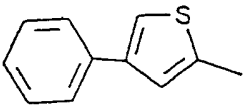
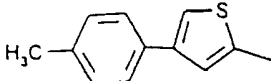
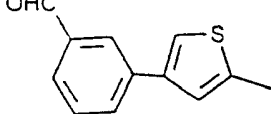
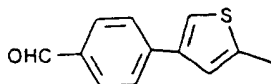
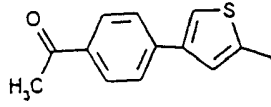
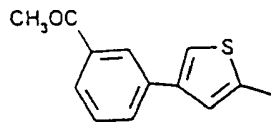
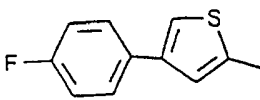
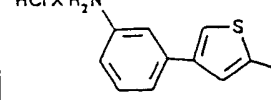


Pr.	A	vyrobené z pr.	výtazok (% teor.)	t.t. (°C)	α_D^{20} (DMSO) (c =)
42		25	43	191	+5,3° (0,9)
43		25	84	>170	+7,2° (0,9)
44		25	66	229	-26° (1)
45		25	7	>230	-
46		25	47	201	+18,8° (1)
47		25	70	217	+2,8° (1,1)

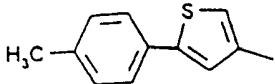
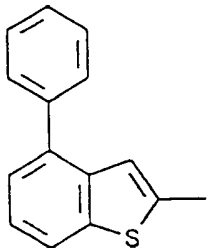
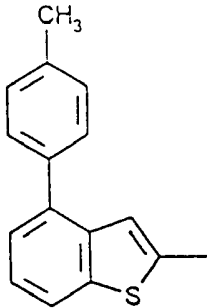
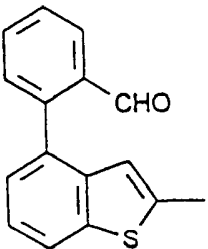
T a b u l' k a 3 (pokračovanie)

Pr.	A	vyrobené z pr.	výtlačok (% teor.)	t.t. (°C)	α_D^{20} (DMSO) (c =)
48		25	40	211	+14,7° (1)
49		25	67	211	+7,1° (0,7)
50		25	30	>270	+9,7° (1)
51		25	77	222	+5,7° (1)
52		25	49	241	+12,3° (0,9)
53		25	47	228	+6,2° (1,0)
54		25	69	201	+32,2° (0,9)
55		25	55	230	+7,5° (1,0)

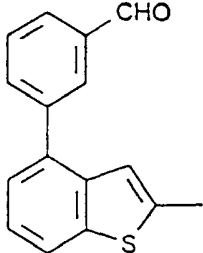
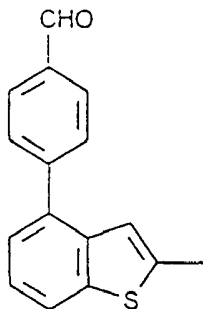
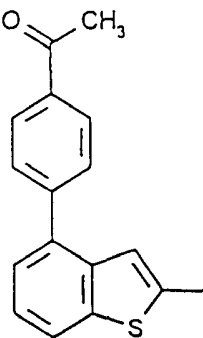
Tabuľka 3 (pokračovanie)

Pr.	A	vyrobené z pr.	výťažok (% teor.)	t.t. (°C)	α_D^{20} (DMSO) (c =)
56	 HCl x H ₂ N	25	51	208	+10,1° (1,1)
57		26	45	203	-47,7° (1)
58		26	64	217	-48,7° (1,2)
59		26	86	155-163	-39,8° (1,1)
60		26	53	175	-47,6° (0,9)
61		26	45	168	-44,5° (0,9)
62		26	59	209	-55,2° (0,9)
63		26	70	178	-47,3° (1,1)
64	 HCl x H ₂ N	26	18	194	

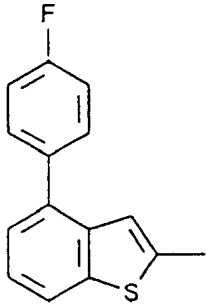
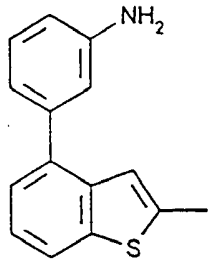
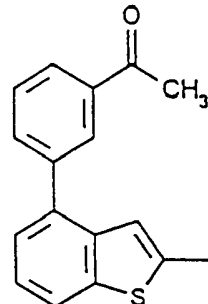
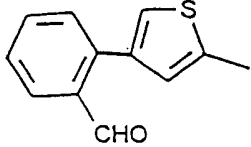
T a b u l' k a 3 (pokračovanie)

Pr.	A	vyrobené z pr.	výtazok (% teor.)	t.t. (°C)	α_D^{20} (DMSO) (c =)
65		26	62	140	-21,37° (0,7)
66		21	57	188	
67		21	58	189	-66° (0,9)
68		21	53	107	-63,5° (1,0)

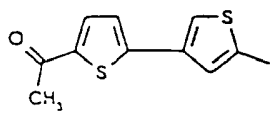
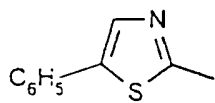
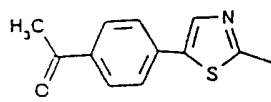
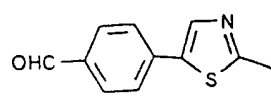
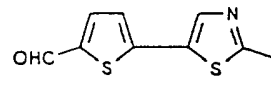
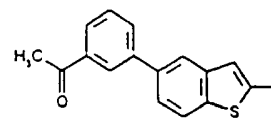
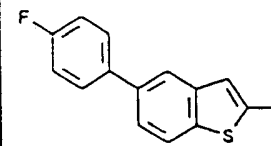
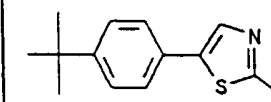
Tabuľka 3 (pokračovanie)

Pr.	A	vyrobené z př.	výtazok (% teor.)	t.t. (°C)	α_D^{20} (DMSO) (c =)
69		21	63	116	-81,4° (0,7)
70		21	43	118	-75,5° (0,6)
71		21	44	231	-74,4° (0,9)

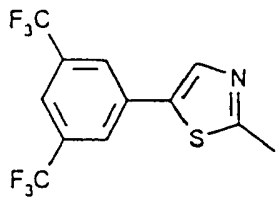
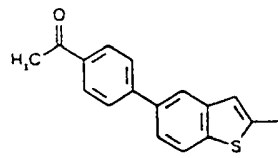
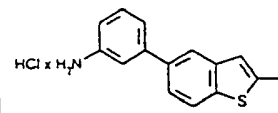
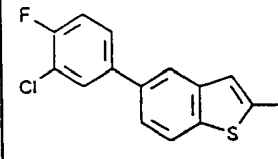
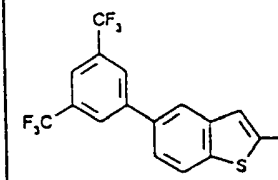
Tabuľka 3 (pokračovanie)

Pr.	A	vyrobené z pr.	výtazok (% teor.)	t.t. (°C)	α_D^{20} (DMSO) (c =)
72		21	63	198	-63,5° (1,0)
73		21	47	109	-62,8° (0,8)
74		21	27	97	-64,2° (0,7)
75		26	85	144	

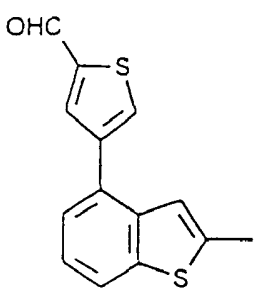
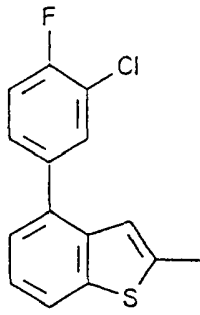
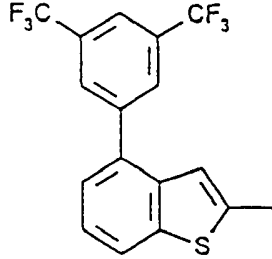
Tabuľka 3 (pokračovanie)

Pr.	A	vyrobené z pr.	výtazok (% teor)	t.t. (°C)	α_D^{25} (DMSO) (c =)
76		25	51	195	-60° (0,7)
77		30	76	165	-0,9 (0,7)
78		30	76	230	-68,6 (0,6)
79		30	98	210	-76,6 (0,6)
80		30	81	205	-78,4° (0,6)
81		22	49	198	
82		22	60	226	-46° (0,8)
83		30	69		

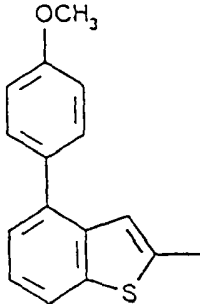
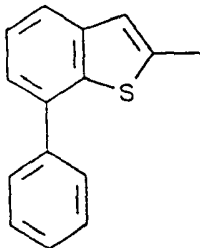
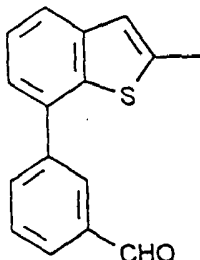
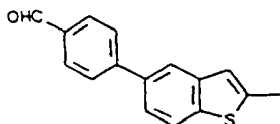
T a b u l k a 3 (pokračovanie)

Pr.	A	vyrobené z pr.	výtazok (% teor.)	t.t. (°C)	α_D^{20} (DMSO) (c =)
84		30	15		
85		22	44	225	
86	 HCl x H ₂ N	22	72	224	-30,2° (0,8)
87		22	72	218	-29,8° (0,8)
88		22	78	244	-40,1° (0,7)

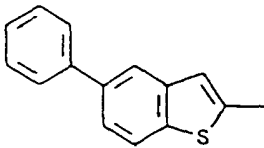
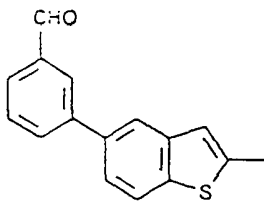
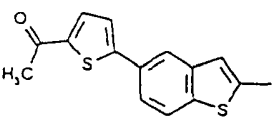
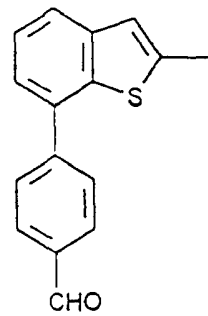
Tabuľka 3 (pokračovanie)

Pr.	A	vyrobené z pr.	výťažok (% teor.)	t.t. (°C)	α_D^{20} (DMSO) (c =)
89		21	68	70	-76,3° (0,9)
90		21	65	193	-52,3° (0,7)
91		21	60	193	-57,4° (1,0)

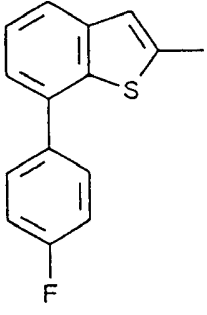
Tabuľka 3 (pokračovanie)

Pr.	A	vyrobené z pr.	výtlačok (% teor)	t.t. (°C)	α_D^{20} (DMSO) (c =)
92		21	71	174	-57,7° (1,0)
93		24	83	193	
94		24	54	94	
95		22	67	211	-46,2° (0,7)

Tabuľka 3 (pokračovanie)

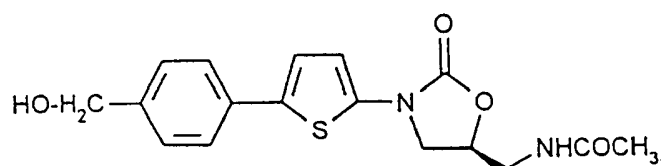
Pr.	A	vyrobené z pr.	výťažok (% teor)	t.t. (°C)	α_D^{20} (DMSO) (c =)
96		22	73	220	
97		22	75	214 u.Z.	-40,9° (0,7)
98		22	9	235 u.Z.	
99		24	47	100 u.Z.	

T a b u l' k a 3 (pokračovanie)

Pr.	A	vyrobené z pr.	výtťažok (% teor.)	t.t. (°C)	α_D^{20} (DMSO) (c =)
100		24	42	194	

Príklad 101

(5S)-3-(2-[5-(4-hydroxymetyl)-fenyl]-tiofenyl)-
5-acetylaminometyl-oxazolidín-2-ón



100 mg (0,29 mmól) zlúčeniny z príkladu 44 sa rozpustí v 3,2 ml metylalkoholu, ochladí sa na teplotu 0 °C a zmieša sa so 6 mg (0,15 mmól) NaBH₄. Táto zmes sa udržiava po dobu 3 hodiny pri teplote 0 °C, pridá sa 5 ml vody, mieša sa po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti a pevná látka sa odsaje a usuší.

Výtazok : 69 mg (69 % teórie)

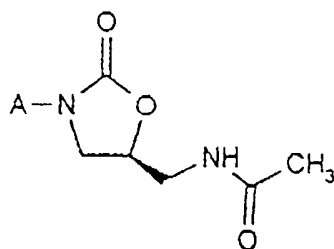
Teplota topenia : 224°C

MS (FAB): 346 [M^+ , 100%], 347 [M^++1 , 80%]

1H -NMR (D_6 -DMSO, TMS): 8,28 (t, $J = 7$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J = 9$ Hz, 2H); 7,3 (d, $J = 7$ Hz, 2H); 7,28 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 6,51 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 5,19 (t, $J = 6$ Hz, 1H); 4,78 - 4,92 (m, 1H); 4,47 (d, $J = 6$ Hz, 1H); 4,13 (t, $J = 9$ Hz, 1H); 3,75 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H); 3,43 (t, $J = 6$ Hz, 2H); 1,89 (s, 3H)

Analogicky ako je popísané v príklade 1 sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 4.

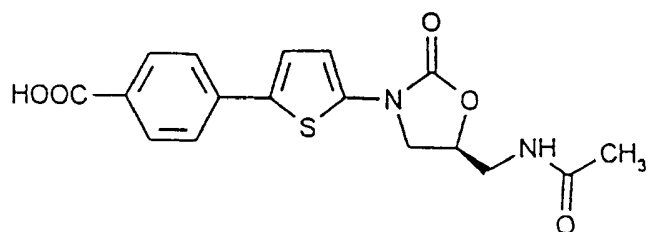
T a b u l' k a 4



Pr.	A	vyrobené z pr.	výtazok (% teor)	t.t. (°C)
102		44	52	190
103		85	48	227

Príklad 104

(5S)-3-(2-[5-(4-karboxyfenyl)]-tiofenyl)-5-acetyl-aminometyl-oxazolidín-2-ón



400 mg (1,16 mmól) zlúčeniny z príkladu 44 sa rozpustí v 40 ml acetónu a 5 ml vody a zmieša sa s 211 mg (1,76 mmól) síranu horečnatého a 190 mg (1,2 mmól) manganistanu draselného. Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, pridá sa 5 ml etylalkoholu, varí sa po dobu 10 minút pod spätným chladičom a potom sa pridá 10 ml nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Hnedá zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a dietyléterom a vysuší sa vo vákuu pri teplote 50 °C.

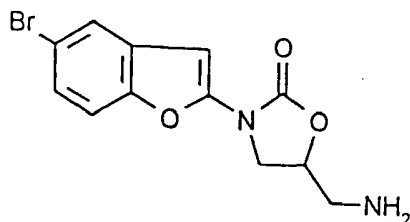
Výťažok: 114 mg (27 % teórie)

Teplota topenia: 258 °C (rozklad)

¹H-NMR (D₆-DMSO, TMS): 12,95 (br, 1H); 8,28 (t, J = 7 Hz, 1H); 7,95 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,72 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,5 (d, J = 5 Hz, 1H); 6,58 (d, J = 5 Hz, 1H); 4,7 - 4,95 (m, 1H); 4,17 (t, J = 9 Hz, 1H); 3,77 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 1H); 3,43 (t, J = 6 Hz, 2H); 1,83 (s, 3H).

Príklad 105

4-(benzo[b]furán-2-yl)-5-amidometoxy-oxazolidín-2-ón



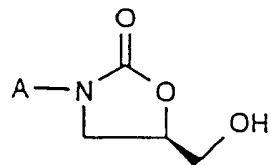
20 g (59,3 mmól) zodpovedajúcej kyseliny a 500 mg oxidu platničitého v 500 ml metylalkoholu sa mieša po dobu 3 hodiny pri teplote miestnosti pod vodíkovou atmosférou. Katalyzátor sa potom odfiltruje, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa za vysokého vákua usuší.

Výťažok: 19,0 g (kvantitatívny)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, TMS): 7,78 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7,50 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,35 (dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 4,65-4,82 (m, 1H), 4,22 (t, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 4,03 (dd, $J = 9\text{Hz}$, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 3,20-3,55 (bs, 2H), 2,70-2,95 (m, 2H).

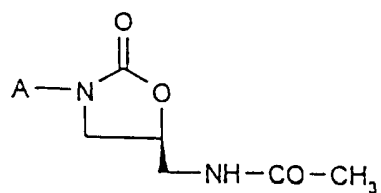
Analogicky ako je popísané v príklade 4, sa vyrobia zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke 5, analogicky ako je popísané v príkladoch 18 až 21, sa vyrobia zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke 6 a analogicky ako je popísané v príkladoch 39 až 41, sa vyrobia zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke 5.

T a b u l' k a 5



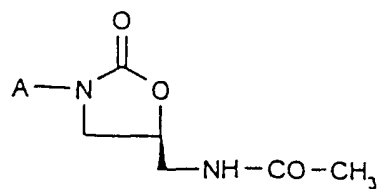
Pr.	A	podľa pr.	výťažok (% teor)	t.t. [°C]	Rf zmes rozp. (omer)	α_D^{20} (DMSO) (c =)
106		I / V / 6	94	217		-70,4° (1,0)
107		I / V / 6	80	290	V 0,72 (1/1)	
108		I / V / 6	93	239	I 0,19 (100/1)	-61,8° (1,0)
109		I / V / 6	40	202	0,1 V (1/1)	
110		I / V / 6	98		0,5 I (100/1)	
111		I / V / 6	98		0,18 II (2:1)	
112		I / V / 6	79		0,1 II (1:1)	

T a b u l' k a 6



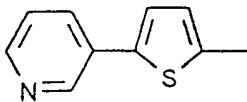
Pr.	A	výtazok (% teor.)	t.t. [°C]	α_D^{20} (DMSO) (c =)	vyrobené z pr.
113		75	198	-32,6° (1,2)	107
114		40	218	-40,9° (1,0)	108
115			217		111
116					109
117					110
118		63			112

T a b u l' k a 7



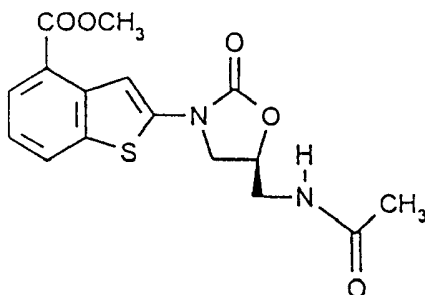
Pr.	A	vyrobené z pr.	výtěžok (% teor.)	t.t. [°C]
119		22	24	>275
120		26	53	229
121		23	44	240
122		23	43	261
123		23	55	237

T a b u l' k a 7 (pokračovanie)

Pr.	A	vyrobené z pr.	výťažok (% teor.)	t.t. [°C]
124		25	50	227

Príklad 125

(5R)-3-(4-karboxymetyl-benzo[b]tiofenyl)-5-acetyl-aminometyl-oxazolidín-2-ón



100 mg (0,27 mmól) zlučieniny z príkladu 21 sa rozpustí v 4 ml metylalkoholu a 2 ml THF, zmieša sa s 2 ml trietylamínu a 31 mg (0,027 mmól) Pd(PPh₃)₂Cl₂ a varí sa po dobu 48 hodín pod spätným chladičom. Potom sa zmes zahustí a chromatografuje sa na silikagél za použitia zmesi metylénchloridu a metylalkoholu (100 : 0,5)

Výťažok: 55 mg (58 % teórie)

R_f = 0,36 (I; 100/5)

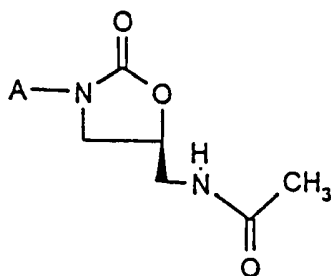
Teplota topenia: 193 °C (rozklad)

¹H-NMR (D₆-DMSO, TMS): δ = 8,28 (t, J = 6,5Hz, 1H); 8,19 (d, J = 7,5Hz, 1H); 8,02 (d, J = 7,5Hz, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,36 (t, J = 7,5Hz, 1H); 4,83-4,96 (m, 1H); 4,30 (t, J = 9,5Hz, 1H); 3,9 (dd, J = 9,5Hz, J = 6Hz, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,43-3,52 (m, 2H); 1,88 (s, 3H)

MSE: 348 (M⁺, 100 %)

Analogicky ako je popísané v príklade 125 sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 8.

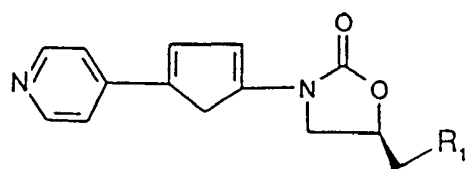
T a b u ľ k a 8



Pr.	A	vyrobené z pr.	výtazok (% teor.)	t.t. (°C)
126		23	20	220°
127		22	19	166°
128*		23	20	186°

* Zlúčenina č. 128 vzniká pri príprave zlúčeniny č. 126 ako vedľajší produkt.

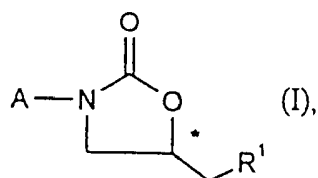
T a b u l' k a 9



Pr.	R ₁	vyrobené z pr.	výtazok (% teor.)	t.t. (°C)
129	-OH	4	36	220°
130	-NH-CO-CH ₃	21	56	0,170/196

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Päťčlenné heteroaryl-oxazolidinóny všeobecného vzorca I



v ktorom

R^1 znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca $-OR^2$, $O-SO_2R^3$ alebo $-NR^4R^5$,

pričom

R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami alebo ochrannú skupinu hydroxyskupiny,

R^3 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami a

R^4 a R^5 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami alebo ochrannú skupinu aminoskupiny,

alebo

R^4 alebo R^5 znamená skupinu vzorca $-\text{CO}-R^6$,

pričom

R^6 znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo vodíkový atóm,

A znamená cez uhlíkový atóm priamo viazaný päťčlenný aromatický heterocyklus s až tromi heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a/alebo kyslík, ktorý môže mať dodatočne anelovaný benzolový alebo naftylový kruh, pričom cyklény sú prípadne až trikrát rovnako alebo rôzne substituované karboxyskupinou, atómom halogénu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxykupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, alkyltioskupinou alebo acylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxykupinou alebo acylovou skupinou s až 5 uhlíkovými atómami alebo skupinou vzorca $-\text{NR}^7\text{R}^8$,

pričom

R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu, alebo spoločne s dusíkovým atómom tvoria päťčlenný až šesťčlenný nasýtený heterocyklus s prípadne ďalším heteroatómom zo skupiny zahrňujúcej dusík, síru a/alebo kyslík, ktorý sám prípadne môže byť substituovaný na ďalšom dusíkovom atóme priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo acylovou skupinou so vždy až 3 uhlíkovými atómami,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované skupinou vzorca $-NR^{7'}R^{8'}$,

pričom

$R^{7'}$ a $R^{8'}$ sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované alkenylfenylovou skupinou s 2 až 8 uhlíkovými atómami v alkenylovej časti, fenylovou skupinou alebo päťčlenným alebo šesťčlenným nasýteným alebo nenasýteným heterocyklom s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a/alebo kyslík, ktoré samotné sú prípadne substituované skupinou vzorca $-CO-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $NR^{13}-S(O)_2-R^{14}$, $R^{15}R^{16}N-SO_2$ alebo $R^{17}-S(O)_a-$,

pričom

a znamená číslo 0, 1 alebo 2,

R^9 , R^{10} , R^{13} , R^{15} a R^{16} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

R^{11} a R^{12} sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R^{14} a R^{17} sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^3 a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

a/alebo sú samotné prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované karboxyskupinou, atómom halogénu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, fenylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkyltio alebo acylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou

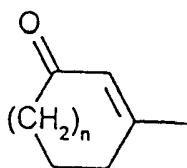
alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou alebo acylovou skupinou s až 5 uhlíkovými atómami alebo skupinou vzorca $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$

pričom

R^{18} a R^{19} majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované zvyškom vzorca



pričom

n znamená číslo 0, 1 alebo 2

a ich soli a S-oxidy.

2. Päťčlenné heteroaryl-oxazolidinóny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I

v ktorom

R^1 znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca $-\text{OR}^2$, $\text{O}-\text{SO}_2\text{R}^3$ alebo $-\text{NR}^4\text{R}^5$,
pričom

R² znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

R³ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, alebo toluolylovú skupinu a

R⁴ a R⁵ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cyklopropylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, terc.-butoxykarbonylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

alebo

R⁴ alebo R⁵ znamená skupinu vzorca -CO-R⁶,

pričom

R⁶ znamená cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo vodíkový atóm,

A znamená cez uhlíkový atóm priamo viazanú pyrolylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, izotiazolylovú skupinu, izoxazolylovú skupinu alebo furazanylovú skupinu, alebo prípadne cez uhlíkový atóm päťčlenného kruhu priamo viazanú indolylovú skupinu, benzo[b] tienylovú skupinu, nafto[2,3-b]tienylovú skupinu, benzo[b] tiazolylovú skupinu, benzo[b] imidazolylovú skupinu alebo benzo[b]-furanylovú skupinu,

pričom cyklény sú prípadne až trikrát rovnako alebo rôzne substituované karboxyskupinou, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, trifluórmetylovou skupinou, formylovou skupinou,

nitroskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkyltio alebo acylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou alebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinou vzorca $-NR^7R^8$,

pričom

R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu, alebo spoločne s dusíkovým atómom tvoria morfolinylový, pyrrolidinylový, piperazinylový alebo piperidylový kruh, ktorý sám prípadne môže byť substituovaný na voľnej dusíkovej funkcii metylovou skupinou, etylovou skupinou alebo acetylovou skupinou,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované skupinou vzorca $-NR^{7'}R^{8'}$,

pričom

$R^{7'}$ a $R^{8'}$ sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované alkenylfenylovou skupinou s 2 až 4 uhlíkovými atómami v alkenylovej časti, fenylovou, pyridylovou alebo tienylovou skupinou vzorca $-CO-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $NR^{13}-SO_2-R^{14}$, $R^{15}R^{16}N-SO_2-$ alebo $R^{17}-S(O)_a-$,

pričom

a znamená číslo 0, 1 alebo 2,

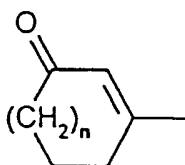
R^9 , R^{10} , R^{13} , R^{15} a R^{16} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu, R^{11} a R^{12} sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne, R^{14} a R^{17} sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^3 a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

a/alebo sú samotné prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované karboxyskupinou, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, fenylovou skupinou, priamu alebo rozvetvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkyltio alebo acylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, priamu alebo rozvetvenou alkoxylovou alebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinou vzorca $NR^{18}R^{19}$

pričom

R^{18} a R^{19} majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,
a/alebo

cyklény sú prípadne substituované zvyškom vzorca



pričom

n znamená číslo 0, 1 alebo 2

a ich soli a N-oxidy.

3. Päťčlenné heteroaryl-oxazolidinóny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I

R^1 znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca $-OR^2$, $O-SO_2R^3$ alebo $-NR^4R^5$,

pričom

R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami,

R^3 znamená metylovú skupinu, etylovú skupinu, fenylovú skupinu, alebo tolylovú skupinu a

R^4 a R^5 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cyklopropylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami,

alebo

R^4 alebo R^5 znamená skupinu vzorca $-CO-R^6$,

pričom

R^6 znamená cyklopropylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo vodíkový atóm,

A znamená cez uhlíkový atóm priamo viazanú pyrolylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, izotiazolylovú skupinu, izoxazolylovú skupinu alebo furazanylovú skupinu, alebo prípadne cez uhlíkový atóm päťčlenného kruhu priamo viazanú indolylovú skupinu, benzo[b] tienylovú skupinu,

nafto[2,3-b]tienylovú skupinu, benzo[b] tiazolylovú skupinu, benzo[b] imidazolylovú skupinu alebo benzo[b]-furanylovú skupinu,

pričom cyklény sú prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované karboxyskupinou, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinou, trifluórmetylovou skupinou, formylovou skupinou, nitroskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou alebo acylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou alebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinou vzorca $-NR^7R^8$,

pričom

R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, alebo metylovú skupinu, alebo spoločne s dusíkovým atómom tvoria morfolinylový, pyrrolidinylový, piperazinylový alebo piperidylový kruh, ktorý sám prípadne môže byť substituovaný na voľnej dusíkovej funkcii metylovou skupinou, etylovou skupinou alebo acetylovou skupinou,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované skupinou vzorca $-NR^{7'}R^{8'}$,
pričom

$R^{7'}$ a $R^{8'}$ sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované 2-fenylvinylou, fenylou, pyridylou alebo tienylovou skupinou, ktoré samotné sú prípadne substituované skupinou vzorca $-CO-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$,

pričom

R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo metylovú skupinu a

R^{11} a R^{12} sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

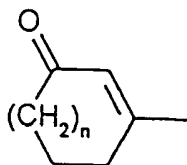
a/alebo sú samé prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované karboxyskupinou, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinou, formylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, fenylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou alebo acylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou alebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinou vzorca $NR^{18}R^{19}$

pričom

R^{18} a R^{19} majú význam uvedený vyššie pre R^7 a R^8 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

a/alebo

cyklény sú prípadne substituované zvyškom vzorca



pričom

n znamená číslo 0, 1 alebo 2

a ich soli a N-oxidy.

4. Použitie heteroaryl-oxazolidinónov podľa nárokov 1 až 3 na výrobu liečiv.

5. Liečivá, obsahujúce heteroaryl-oxazolidinóny podľa nárokov 1 až 3.