

12

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A fém vegyületek és közfitermek, glükóz, kénhidrogén
ciklázos bakteriumok és exopolimer- előállításához.

1 2 3

TETRAHIDROTIOPIRÁN O-HELYZETBEN FLUOROZOTT FÉ-
NILKARBAMÁTSZÁRMAZÉKAI ÉS ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA

A találmány tárgya fluorozott, kéntartalmú ciklusos, baktériumellenes oxazolidinonszármazékok és eljárás e vegyületek előállítására.

Számos eljárás ismeretes gyógyszerészetileg alkalmazott baktériumellenes oxazolidinonszármazékok előállítására (WO 97/37980). Ha az oxazolidinon azonban o-helyzetben halogén-atommal helyettesített fenilgyűrűt tartalmaz, a fématomhoz kapcsolt benzol lebomlása reakcióképes benzilcsoporttá ismert nemkívánatos mellékreakció [R. W. Hoffmann: Dehydrobenzene and Cycloalkynes, Academic Press, N.Y., 1967]. A találmány szerinti eljárás (IV) általános képletű, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopirán-oxazolidinon-köztitermékeket biztosít, amelyek hasznosak (XIV) és (XIX) képletű baktériumellenes oxazolidinonok és N-((5S)-3-[3-fluor-4-tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil)metil)etántioamid előállítása során.

A WO 97/09328 dokumentum olyan o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopirán-oxazolidinonokat ismertet, amelyeknek előállítása során sokkal alacsonyabb hőmérséklet szükséges, mint a találmány szerinti eljárás esetén.

A WO 97/30995 dokumentum a találmány szerinti eljárástól eltérő eljárást ismertet o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopirán-oxazolidinonok előállítására.

Igény mutatkozik további, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopirán-fenilkarbamátszármazékok iránt. Fentiek alapján a találmány (IV) általános képletű fluorozott, kéntartalmú ciklu-

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



szos vegyületek, amely képletben $R_{\text{észter}}$ jelentése a következő helyettesítők közül választott:

- a) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben
 - A) fenilcsoporttal vagy
 - B) 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal 1-3-szorosan helyettesített,
- b) 2-5 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben
 - A) fenilcsoporttal vagy
 - B) 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal helyettesített,
- c) fenilcsoport, amely adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal 1-3-szorosan helyettesített, és
- d) naftilcsoport, amely adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal 1-3-szorosan helyettesített.

A leírásban ezenkívül feltárjuk az 1., 7-10. és 12-15. példák szerinti vegyületeket is.

A találmány továbbá eljárás (IV) általános képletű, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopiránkarbamát - amely képletben $R_{\text{észter}}$ jelentése a következő helyettesítők közül választott:

- a) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben
 - A) fenilcsoporttal vagy
 - B) 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal 1-3-szorosan helyettesített,
- b) 2-5 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben
 - A) fenilcsoporttal vagy
 - B) 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal helyettesített,



- c) fenilcsoport, amely adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal 1-3-szorosan helyettesített, és
- d) naftilcsoport, amely adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal 1-3-szorosan helyettesített -

előállítására. Az eljárás során

(1) egy (II) általános képletű 4-bróm-3-fluor-karbamátot - amely képletben $R_{\text{észter}}$ jelentése a tárgyi körben megadott - egy $R\text{-Mg-X}$ általános képletű Grignard-reagenssel - amely képletben R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, $\text{CH}_2=\text{CH-}$ vagy $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-}$ képletű csoport, ciklohexilcsoport vagy fenilcsoport, és X jelentése bróm-, klór- vagy jódatom - reagáltatunk;

(2) az (I) lépésben kapott terméket alkil-lítium bázissal reagáltatjuk, és

(3) a (2) lépésben kapott terméket (III) képletű tetrahidrotiopiran-4-onnal reagáltatjuk.

A találmány szerinti eljárásnak megfelelően (II) általános képletű 4-bróm-3-fluor-karbamátot (III) képletű tetrahidrotiopiran-4-onnal reagáltatva (IV) általános képletű, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopiránszármazékot állítunk elő. A (IV) általános képletű, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopiránszármazék kulcsfontosságú köztitermék oxazolidinon típusú baktériumellenes szerek előállítása során, amelyek tetrahidrotiopiran-o-fluor-csoportot tartalmaznak.

Az eljárás kiindulási vegyülete (II) általános képletű 4-bróm-3-fluor-karbamát. $R_{\text{észter}}$ jelentésében alkalmas csoportok a következők:

- a) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben

- A) fenilcsoporttal vagy
- B) 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal 1-3-szorosan helyettesített,
- b) 2-5 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben
 - A) fenilcsoporttal vagy
 - B) 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal helyettesített,
- c) fenilcsoport, amely adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal 1-3-szorosan helyettesített, és
- d) naftilcsoport, amely adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal 1-3-szorosan helyettesített.

R_{észter} jelentése előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy -CH₂-φ képletű csoport, előnyösebben izobutilcsoport.

A találmány szerinti eljárás első lépésében az szükséges, hogy a (II) általános képletű 4-bróm-3-fluor-karbamátot R-Mg-X általános képletű Grignard-reagenssel reagáltassuk, amely képletben R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, CH₂=CH- vagy CH₂=CH-CH₂- képletű csoport, ciklohexil- vagy fenilcsoport, és X jelentése bróm-, klór- vagy jódatom. R jelentése előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, előnyösebben etilcsoport. X előnyös jelentése brómatom. Ezt a reakciót Grignard-reakciók szokásos körülményei között folytatjuk le, amelyek szakember számára ismertek.

A reakció 2. lépésében az 1. lépés reakcióelegyét alkil-lítium bázissal reagáltatjuk. Az alkil-lítium bázist előnyösen metil-lítium, n-butil-lítium, szek-butil-lítium és terc-butil-lítium közül választjuk ki. A 2. reakciólépést -15 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten folytatjuk le, e reakciólépés előnyös hőmérsék-



lettartománya -15°C - -35°C , előnyösebben -20°C - -35°C . Az eljárás 1. és 2. lépését előnyösen 3 ekvivalens N,N,N',N'-tetrametiletiléndiamin jelenlétében folytatjuk le.

Az eljárás 3. lépése során a 2. lépés termékét (III) képletű tetrahidrotiopiran-4-onnal reagáltatva a kívánt (IV) általános képletű tetrahidrotiopirán-o-fluor-származékot kapjuk.

Előnyös, ha a 2. lépés termékét a 3. reakciólépésben (III) képletű tetrahidrotiopiran-4-onnal történő reagáltatás előtt MgQ_2 általános képletű vegyülettel érintkeztetjük, amely képletben Q jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, és ahol Q két előfordulása lehet azonos vagy különböző. Q két előfordulása előnyösen eltérő, és azok jelentése klór- és brómatom.

A (IV) általános képletű tetrahidrotiopirán-o-fluor-származékok ezután a következő, gyógyszerészetileg hasznos baktériumellenes hatóanyagokká alakíthatók át:

[4(S)-cisz]-N-({3-[3-fluor-4-(tetrahidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil)acetamid, a (IX) képletű vegyület - a 3-6. példák szerinti eljárással,

[1 α ,4 β (S)-cisz]-N-({3-[3-fluor-4-(tetrahidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil)propánamid-monohidrát, a (XIV) képletű vegyület - a 7-11. példák szerinti eljárással és

4(S)-N-({3-[3-fluor-4-(tetrahidro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolinil}metil)acetamid, a (XIX) képletű vegyület - a 12-16. példák szerinti eljárással.

Ez a három baktériumellenes hatású oxazolidinonszármazék gyógyászati hatóanyagként hasznos különböző baktériumok okozta fertőzések és/vagy betegségek kezelésére. A (IX)



képletű [4(S)-cisz]-N-({3-[3-fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil)acetamidra vonatkozóan az 1998. 09. 14-én benyújtott 60/100,185 alapszámú, az 1998. 02. 19-én benyújtott 60/075,247 alapszámú és az 1998. 06. 05-én benyújtott 60/088,283 alapszámú USA-beli szabadalmi bejelentésekre utalunk. A (XIV) képletű [1 α ,4 β (S)]-N-({3-[3-fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil)propánamid-monohidrátot illetően lásd az 1996. 08. 13-án benyújtott 08/696,313 alapszámú USA-beli szabadalmi bejelentést. A (XIX) képletű 4(S)-N-({3-[3-fluor-4-(tetrahydro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil)acetamidot illetően a 60/100,185 alapszámú, a fentiekben már idézett USA-beli szabadalmi bejelentésre utalunk.

Az alábbiakban megadjuk a leírásban használt kifejezések meghatározásait és magyarázatait.

Változó helyettesítők szénatomszámát két módszer egyikével adjuk meg. Az első módszer a változó teljes nevének előtagjaként használatos, így "1-4 szénatomos" alakban, ahol a változóban lévő szénatomok minimális és maximális számát az 1 és 4 egész számok jelentik. Az előtagot a változó nevétől szóköz választja el. Így az 1-4 szénatomos alkilcsoport kifejezés 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelöl (beleértve azok izomer alakjait is, hacsak ellenkező értelmű utalás nem vonatkozik erre). Amennyiben ez az egyetlen előtag van adva, az előtag az adott változóban lévő összes szénatomot jelöli. Így a 2-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoport CH₃-(CH₂)_n-O-CO- általános képletű csoportot jelöl, ahol n értéke 0, 1 vagy 2. A második módszernek megfelelően a meghatározás csupán



egyes részeinek szénatomszámát adjuk meg külön kerek zárójelbe tett "i-j szénatomos" kifejezéssel, amelyet közvetlenül (szóköz nélkül) helyezünk a meghatározandó rész elé. E választható konvenció által az (1-3 szénatomos)alkoxikarbonilcsoport kifejezés jelentése azonos a 2-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoport kifejezésével, minthogy az "1-3 szénatomos" kifejezés csak az alkoxics csoport szénatomtartalmára vonatkozik. Hasonlóképpen a 2-6 szénatomos alkoxialkilcsoport és az (1-3)alkoxi(1-3 szénatomos)alkilcsoport kifejezés ugyan egyaránt 2-6 szénatomos alkoxialkilcsoportokat definiál, a két definíció azonban eltér, minthogy az előző definíció lehetővé teszi, hogy az alkoxialkilcsoport alkoxi- vagy alkilrésze önmagában 4 vagy 5 szénatomot tartalmazzon, míg az utóbbi meghatározás ezeket a csoportokat 3 szénatomos csoportokra korlátozza.

Amennyiben egyes vegyületek meglehetősen bonyolult (ciklusos) helyettesítőt tartalmaznak, az adott helyettesítőt megjelölő kifejezés végén kerek zárójelek között utalunk valamely reakcióvázlatra, amely az adott helyettesítő szerkezeti képletét tartalmazza.

A TLC rövidítés vékonyréteg-kromatográfiás eljárást jelent.

HPLC jelentése nagy nyomású folyadékkromatográfiás eljárás.

A GC rövidítés gázkromatográfiás eljárásra utal.

Sóoldaton nátrium-klorid telített vizes oldatát értjük.

Kromatográfiás (oszlopkromatográfiás és elárasztásos kromatográfiás) eljárás vegyületek (hordozón eluálószerrel le-



folytatott) tisztítási/eltávolítási eljárására vonatkozik. Magától értetődően a kívánt vegyület(ek) kinyerésére a megfelelő frakciókat összegyűjtjük és betöményítjük.

CMR C-13 mágneses rezonanciapektroszkópiás mérés eredményeire utal, a kémiai eltolódás értékei (δ) ppm egységben vannak megadva TMS-től lefelé.

NMR magmágneses rezonanciapektroszkópiás mérési eredményt jelöl, a kémiai eltolódás értékei (δ) ppm egységben vannak megadva tetrametilszilántól lefelé.

TMS jelentése trimetilszililcsoport.

IR infravörös spektroszkópiás eljárásra utal.

$[\alpha]_D^{25}$ jelentése a síkban polarizált fény elforgatási szöge (fajlagos optikai forgatás) 25 °C hőmérsékleten a nátrium D vonalára (58,9 nm) vonatkozóan.

MS m/e, m/z vagy tömeg/töltésegység alakban kifejezett tömegspektrometriás mérési adatokra vonatkozik. Az $[M+H]^+$ kifejezés az eredeti pozitív iont jelenti egy hidrogénatommal kiegészítve. EI elektronütközéses vizsgálatra vonatkozik. CI kémiai ionizálásra utal. FAB gyors atomokkal végzett bombázást jelöl.

A gyógyászatilag elfogadható kifejezés olyan tulajdonságokat és/vagy anyagokat jelöl, amelyek farmakológiai/toxikológiai szempontból a beteg számára elfogadhatók, továbbá az összetétel, formálás, stabilitás, beteg által történő elfogadás és biológiai hozzáférhetőség tekintetében fizikai/kémiai szempontból a gyógyszergyártásban közreműködő vegyész szempontjából is elfogadható.



Amennyiben több oldószert alkalmazunk, azok aránya térfogatarányként van megadva.

A „Solka flocc” kifejezés szerves (cellulóz anyagú) szűrési segédanyagra vonatkozik.

Úgy véljük, hogy további magyarázatok nélkül szakember az előző leírás alapján a találmányt teljes mértékben képes megvalósítani. A következőkben a találmányt nem korlátozó értelmű példákkal szemléltetjük, amelyek bemutatják a különböző vegyületek előállítását és/vagy a találmány szerinti eljárás különböző módzatainak lefolytatását. Szakember számára egyértelmű, hogy mind a megadott reagensektől, mind pedig a reakciókörülményektől és eljárási módoktól eltérések lehetségesek.

1. Előállítási példa - HPLC eljárás

Oszlop típusa: 4,6 x 250 mm Zorbax RX C-8.

Mobil fázis: A=0,1 térfogat% ecetsavat tartalmazó víz és THF 80:20 térfogatarányú elegye; B=ecetsav 0,1 térfogat%-os vizes oldata; C=ecetsav 0,1 térfogat%-os oldata acetonitrilben. 6 percen át A:B:C izokratikus aránya 50:50:0, majd gradiens-elúciós eljárás során 6 perc alatt A:B:C térfogataránya 50:25:25-re változik, majd 6 percen át A:B:C izokratikus aránya 50:25:25, majd 6 perc alatt gradiens-elúciós eljárás során A:B:C térfogataránya 0:0:100-ra változik. Ezt követően visszaállítjuk A:B:C 50:50:0 térfogatarányát.

Áramlási sebesség: 2,5 ml/perc.

Hullámhosszúság: 254 nm.

Retenciós idők: R_t PNU-181497=4,0 perc, R_t PNU-180138=4,1 perc.

Mintaelőkészítés: 1 csepp reakcióelegyet 1 ml mobil fázisban oldunk. A kapott elegyet fecskendőszűrőn keresztül szűrjük, majd az oszlopra injektáljuk.

1. példa

2-Metilpropil(4-bróm-3-fluorfenil)karbamát, (II) általános képletű vegyület

29,058 g (261,5 mmol) (I) képletű 3-fluoranilin 116 ml metilén-dikloridban lévő elegyéhez 20-25 °C hőmérsékleten 27,26 g (197,3 mmol, 0,75 ekvivalens) kálium-karbonát és 116 ml víz elegyét adjuk. A kapott elegyet 32 °C hőmérsékletre melegítjük, 13 perc alatt 38,5 g (282 mmol, 1,08 ekvivalens) izobutil-klór-szénsav-észtert adunk hozzá, miközben enyhe hűtéssel 30-35 °C hőmérsékleten tartjuk. Az elegyet a reakció befejeződéséig 2,5 órán át 30-35 °C hőmérsékleten keverjük, GC eljárással meghatározva 2-metilpropil-(3-fluorfenil)karbamátot kapunk. [GC eljárás A módszer - 0,1%-nál kisebb terület 3-fluoranilin, R_t (3-fluoranilin)=3,97 perc, R_t =14,2 perc]. Az elegyhez 4,20 ml (29,3 tömeg%-os, 65,0 mmol, 0,25 ekvivalens) vizes ammóniaoldatot adunk, és az elegyet 15 percen át 30-35 °C hőmérsékleten keverjük. Az elegyet 20-25 °C hőmérsékletre hűtjük, és a pH értékét 6,36 g 37 tömeg%-os (64,5 mmol, 0,25 ekvivalens) sósavval 8,7-ről 1,9-re állítjuk be. A fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist 58 ml metilén-dikloriddal mossuk. Az egyesített szerves fázist 118 ml vízzel mossuk, majd a mosóvizet 58 ml metilén-dikloriddal visszaextraháljuk. [Egy előző kísérletben e szakaszban -30 °C hőmérsékleten heptánból végrehajtott kristályosítás útján 98,1%-os kitermeléssel analitikailag tiszta 2-metilpropil-(3-fluorfenil)karbamátot

kaptunk.] Az egyesített szerves fázishoz 57,37 g (200,6 mmol, 0,767 ekvivalens) dibrómantint és 174 ml vizet adunk, majd az elegyet 12 órán át 40 °C hőmérsékleten keverjük, amíg HPLC eljárás a teljes átalakulást jelzi [$<0,1$ 2-metilpropil-(3-fluor-fenil)karbamát]. Az elegyet 20-25 °C hőmérsékletre hűtjük, majd C típusú üvegszűrőn keresztül végzett vákuumszűréssel derítjük. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist intenzív keverés közben 33,06 g (262,3 mmol, 1,00 ekvivalens) nátrium-szulfit és 220 ml víz elegyéhez adjuk. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist 150 ml vízzel mossuk. Metilén-diklorid egyetlen 150 ml térfogatú részletével a derített szilárd anyagokat és valamennyi vizes fázist sorozatban visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázishoz 520 ml heptánt adunk, majd az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük. 240 ml heptán hozzáadása után az elegyet -30 °C hőmérsékletre hűtjük, a csapadékot vákuumszűréssel összegyűjtjük, 150 ml hideg heptánnal mossuk, majd nitrogénáramban szárítva a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 79-82 °C. TLC $R_f=0,41$ (etil-acetát/hexán 5/95); HPLC (**A módszer**) $R_t=6,75$ perc.

NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,41, 6,96, 6,87, 3,96, 1,97 és 0,96;

CMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 159,2, 153,4, 139,0, 133,3, 115,1, 107,1, 102,0, 71,8, 27,9 és 19,0;

MS (CI, NH_3) m/z (relatív intenzitás) 310 (9,3), 309 (100), 308 (6,1), 307 (100), 292 (11), 291 (18), 290 (7,5) és 289 (19).

2. példa**2-Metilpropil[3-fluor-4-(tetrahydro-4-hidroxi-2H-tiopian-4-il)fenil]karbamát, (IV) általános képletű vegyület**

255,36 g (348,1 mmol, 1,19 ekvivalens) etil-magnézium-bromid tetrahydrofuranban készített 18,17 tömeg%-os oldatához 22 °C hőmérsékleten 145 ml tetrahydrofuranban 35,4 g (325,9 mmol) trimetilkloroszilánt adunk, miközben az elegyet hagyjuk 48 °C hőmérsékletre melegedni. Az elegyet 20-25 °C hőmérsékletre hűlni hagyjuk, eközben szuszpenzió képződik, amelyhez 152 ml tetrahydrofuránt adunk. Egy külön lombikban 85,00 g (293,0 mmol) 1. példa szerinti (II) általános képletű 2-metilpropil(4-bróm-3-fluorfenil)karbamát és 0,5803 g (2,927 mmol, 0,010 ekvivalens) 1,10-fenantrolin-monohidrát 1,15 l tetrahydrofuranban lévő elegyéhez 103,8 g (893 mmol, 3,05 ekvivalens) N,N-tetrametiletiléndiamint adunk, miközben az elegy hőmérsékletét -5 °C és -10 °C között tartjuk, majd 243,2 g (331,5 mmol, 1,13 ekvivalens) etil-magnézium-bromid tetrahydrofuranban készített 18,17 tömeg%-os oldatát adjuk az elegyhez, amíg a szokásos fenantrolin színváltást megfigyeljük. Az elegyet ezután -23 °C és -27 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, 1 óra alatt 162,6 g (590,1 mmol, 2,01 ekvivalens) n-butil-lítium hexánban készített 23,24 tömeg%-os oldatát adjuk hozzá, miközben a hőmérsékletet -23 °C és -27 °C között tartjuk. Ezt követően az elegyet 40 ml tetrahydrofuránnal öblítjük, ebben az időpontban HPLC vizsgálat a fém- és halogénatom teljes kicserélődését mutatja - a (II) általános képletű 2-metilpropil(4-bróm-3-fluorfenil)karbamát maradék mennyisége 0,2%. Az elegyet -28 °C hőmérsékletre hűtjük, és a magnézi-

um-bromid-klorid fentiek szerint kapott vízmentes szuszpenzióját hozzáadjuk, miközben a hőmérsékletet $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-19\text{ }^{\circ}\text{C}$ között tartjuk, majd az elegyet 56 ml tetrahidrofuránnal öblítjük. Az elegyhez 100 ml tetrahidrofuránban 44,39 g (382,1 mmol, 1,30 ekvivalens) tetrahidrotiopiran-4-ont adunk, közben az elegy hőmérsékletét $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ -nál alacsonyabb értéken tartjuk. Az elegyet 45 percen át $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-27\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten keverjük, majd 115 g (1,915 mol, 6,54 ekvivalens) ecetsav és 570 ml víz elegyébe vezetjük be $0-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, majd 112 ml tetrahidrofuránnal öblítést végzünk. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist 43 g ammónium-klorid 43 g 30 tömeg%-os vizes ammóniaoldat és 570 ml víz elegyében készített oldatával, majd 570 ml vízzel mossuk. A 3 vizes fázist 568 ml metil-terc-butil-éter és 220 ml elágazó láncú oktánok elegyével sorozatban visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázist csökkentett nyomáson betöményítjük. A koncentrátumhoz 3400 ml elágazó láncú oktánokat adunk, az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtjük, a csapadékot vákuumszűréssel összegyűjtjük, 570 ml $3\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletű elágazó láncú oktánokkal mossuk, majd nitrogénáramban szárítva a cím szerinti vegyületet kapjuk, olvadáspont: $148-151\text{ }^{\circ}\text{C}$. TLC $R_f=0,35$ (etil-acetát/hexán, 25/75). HPLC (A eljárás) $R_t=4,97$;

NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,38, 7,32, 7,00, 6,74, 3,96, 3,23, 2,44, 2,37, 2,05, 1,96 és 0,96;

CMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160,3, 153,5, 138,7, 129,9, 126,7, 113,9, 107,0, 71,7, 71,2, 37,7, 37,6, 28,0, 23,9 és 19,0;



MS (CI, NH₃) m/z (relatív intenzitás) 327 (7,0), 312 (6,4), 311 (17) és 310 (100).

3. példa

2-Metilpropil[4-(3,6-dihidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)-3-fluorfenil]karbamát, (V) általános képletű vegyület

64,63 g (197,4 mmol) 2. példa szerinti (IV) általános képletű 2-metilpropil[3-fluor-4-(tetrahydro-4-hidroxi-2H-tiopiran-4-il)fenil]karbamát 194 ml metilén-dikloridban lévő 90,1 tömeg%-os szuszpenziójához 22 °C hőmérsékleten 28,0 ml (363,5 mmol, 1,84 ekvivalens) trifluorecetsavat adunk, az ennek során kapott 17 °C hőmérsékletű elegyet 35-37 °C hőmérsékletre melegítjük, és 1 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Az elegyet 15 °C hőmérsékletre hűtjük, a habzás szabályozása céljából 5-10 percen keresztül 40,3 g (292 mmol, 1,48 ekvivalens) kálium-karbonát és 174 ml víz elegyét adjuk hozzá, miközben a hőmérsékletet 15-20 °C értéken tartjuk. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist 100 ml vízzel mossuk. Mindkét vizes fázist 100 ml metilén-dikloriddal sorozatban visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázishoz 500 ml metanolt adunk, és az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott szuszpenzióhoz 970 ml metanolt adunk. Az elegyhez 490 ml vízben 49,90 g (233,3 mmol, 1,18 ekvivalens) nátrium-perjodátot adunk, miközben a hőmérsékletet 23 °C értéken tartjuk. A szuszpenziót 17 órán át 23 °C hőmérsékleten keverjük, majd 1 órán át 50 °C hőmérsékletre melegítjük, és 1,5 órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük. A szuszpenziót 23 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 733 ml vizet adunk hozzá. A szuszpenziót -1 °C hőmérsékletre hűtjük, a terméket vákuum-



szűrőssel összegyűjtjük, 720 ml vízzel mossuk, majd szárítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Olvadáspont: 212-214 °C; TLC $R_f=0,43$ (metanol/metilén-diklorid, 5/95);

HPLC (A eljárás) $R_t=3,58$ min:

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,88, 7,39, 7,29-7,21, 5,78, 3,89, 3,65, 3,39-2,51, 1,93 és 0,94:

CMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 159,0, 153,4, 140,1, 133,0, 129,3, 122,7, 117,7, 113,8, 105,1, 70,3, 46,2, 42,7, 27,4, 20,7 és 18,8:

MS (CI, NH_3) m/z (relatív intenzitás) 345 (2,9), 344 (7,9), 343 (51), 328 (13), 327 (53) és 326 (100).

4. példa

cisz-2-Metilpropil[3-fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]karbamát, (VI) általános képletű vegyület és [4(R)-cisz]-3-[3-fluor-4-tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(hidroximetil)-2-oxazolidinon, (VII) képletű vegyület

53,78 g (165,3 mmol, 90,8 tömeg%) 3. példa szerinti (V) általános képletű 2-metilpropil[4-(3,6-dihidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)-3-fluorfenil]karbamát és 107,61 mmol (0,055 ekvivalens, 67,03 tömeg% víztartalmú) 5 tömeg%-os platina/szén katalizátor 538 ml N,N-dimetilformamidban készített szuszpenzióját 23 órán át 22-29 °C hőmérsékleten 0,35 MPa nyomáson Parr-típusú rázóberendezésben hidrogénezzük. A hidrogént lefúvatjuk, nitrogénre cseréljük ki, és az elegyet 2 órán át 63 °C hőmérsékletre melegítjük. Az elegyet lehűtjük, majd 20 órán át 0,35 MPa nyomáson hidrogénezzük, ezt követően HPLC vizsgálat 97,5%-os konverziót mutat (VI) általános képletű cisz-2-



-metilpropil-[3-fluor-4-tetrahidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-
karbamáttá.

Olvadáspont: 178-180 °C;

TLC $R_f=0,43$ (metanol/metilén-diklorid, 5/95);

HPLC (A eljárás) $R_t=3,46$ min;

NMR (DMSO- d_3 , 500 MHz) δ 9,76, 7,35, 7,26-7,20, 3,88, 3,31, 3,02-2,89, 2,81, 2,51, 2,33, 1,92, 1,66 és 0,93;

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 159,5, 153,5, 139,0, 127,7, 125,8, 114,1, 105,0, 70,2, 44,9, 34,2, 27,5, 21,3 és 18,8;

MS (CI, NH_3) m/z (relatív intenzitás) 330 (5,2), 329 (16), 328 (79), 327 (23), 312 (20), 311 (32), 310 (39), 255 (19) és 254 (100).

Az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, miközben a hőmérsékletet előbb 74 °C-nál alacsonyabb értéken tartjuk, majd az elegyet 14 °C hőmérsékletre hűtjük. 47,47 g (504,6 mmol, 3,05 ekvivalens) lítium-terc-amilátot adunk az elegyhez, miközben hőmérséklete exoterm reakció során 26 °C-ra növekszik, és a reagenst 19 ml N,N-dimetilformamiddal öblítjük a reakcióedénybe. Ezt követően 45 perc alatt 16,7 ml (201 mmol, 1,22 ekvivalens) (S)-1,2-klórpropándiolt adunk az elegyhez, miközben hőmérsékletét 30-32 °C értéken tartjuk. Az elegyet 1,5 órán át 28-32 °C hőmérsékleten keverjük, majd 2 °C hőmérsékletre hűtjük, 37,5 ml (655 mmol, 3,96 ekvivalens) ecetsavat adunk hozzá, miközben az elegy hőmérsékletét 23 °C-nál alacsonyabb értéken tartjuk. 225 ml víz hozzáadását követően a pH értékét 29,6 tömeg%-os vizes ammóniaoldattal (24,36 g, 426 mmol, 2,58 ekvivalens) 5,9-ről 8,8 értékre állít-



juk be, az ammóniaoldatot 27 ml vízzel öblítjük be, miközben a hőmérsékletet 20-25 °C értéken tartjuk. Az elegyhez 53,74 g Solka flocc kereskedelmi nevű szűrési segédanyagot adunk, és az elegyet 75 °C hőmérsékletre melegítjük. A szilárd anyagokat csökkentett nyomással eltávolítjuk, 805 ml 64 °C hőmérsékletű tetrahidrofuránnal, 625 ml 64 °C hőmérsékletű metanollal, 450 ml tetrahidrofurán és 3,0 ml ecetsav 64 °C hőmérsékletű elegyével, majd 175 ml 65 °C hőmérsékletű tetrahidrofuránnal mossuk. A szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, és a maradékot 3 x 450 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített extraktumot csökkentett nyomáson betöményítjük, és a maradékhoz 360 ml izopár-H-t adunk. Az elegyet ezután betöményítjük, és a kapott szuszpenzióhoz 610 ml toluolt adunk. A szuszpenziót -10 °C hőmérsékletre hűtjük, a terméket vákuumszűréssel összegyűjtjük, 360 ml heptánnal mossuk, majd nitrogénáramban szárítva (VII) képletű [4(R)-cisz]-3-[3-fluor-4-(tetrahidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-5-(hidroximetil)-2-oxazolidinon cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 194-197 °C;

TLC $R_f=0,27$ (metanol/metilén-diklorid, 5/95);

HPLC (B eljárás) $R_t=4,12$ min;

NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7,51, 7,36, 7,30, 5,21, 4,71, 4,08, 3,83, 3,69-3,66, 3,59-3,56, 3,05, 2,95, 2,82, 2,51, 2,35 és 1,68;

CMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 159,5, 154,3, 138,2, 127,9, 126,9, 113,6, 104,9, 73,2, 61,6, 45,9, 44,9, 34,2, 21,3 és 21,3;

MS (CI, NH_3) m/z (relatív intenzitás) 345 (98), 329 (27) és 328 (100);

$[\alpha]^{25}_D = -40$ ($C=0,91$, DMSO).

5. példa

[4(R)-cisz]-3-{3-Fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil-2,5-diklórbenzolszulfonát, (VIII) képletű vegyület

48,48 g (148,1 mmol, 84,5 tömeg%) 4. példa szerinti (VII) képletű [4(R)-cisz]-3-[3-fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-5-(hidroximetil)-2-oxazolidinon 417 ml metilén-dikloridban és 40,0 ml (287 mmol, 1,94 ekvivalens) trietil-aminban lévő szuszpenziójához 44,23 g (180,2 mmol, 1,22 ekvivalens) 2,5-diklórbenzolszulfonil-kloridot adunk, miközben a hőmérsékletet 0-2 °C értéken tartjuk. Az elegyet ezután 5 órán át 2 °C, majd 1 órán át 6 °C hőmérsékleten keverjük. Az elegyet 3 °C hőmérsékletre hűtjük, és 3,76 ml (92,9 mmol, 0,63 ekvivalens) metanolt adunk hozzá. Az elegyet 15 percen át 6 °C hőmérsékleten keverjük, 12,33 g (89,20 mmol, 0,60 ekvivalens) kálium-karbonát és 239 ml víz elegyét adjuk hozzá, amit 600 ml metilén-diklorid és 400 ml víz hozzáadása követ. Az elegyet 30 °C hőmérsékletre melegítjük, majd a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist 200 ml, majd 100 ml metilén-dikloriddal mossuk, az egyesített szerves fázist 400 ml vízben lévő 62,25 g (296,2 mmol, 2,00 ekvivalens) citromsav-monohidráttal mossuk. A citromsavas fázist 200 ml metilén-dikloriddal visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázist 21,35 g vízmentes $MgSO_4$ felett szárítjuk és betöményítjük. A maradékhoz 500 ml metanolt adunk, és az elegyet ismét betöményítjük. A maradékhoz 500 ml metanolt adva az elegyet betöményítjük, -10 °C hőmérsékletre hűtjük, a csapadékot vákuumszűréssel össze-

gyűjtjük, 200 ml 0 °C hőmérsékletű metanollal mossuk, majd nitrogénáramban szárítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Olvadáspont: 91-93° (bomlik);

TLC $R_f=0,57$ (metanol/metilén-diklorid, 5/95);

HPLC (A eljárás) $R_t=3,93$ min;

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,03, 7,88, 7,79, 7,44, 7,37, 7, 4,99-4,96, 4,56-4,49, 4,16, 3,77, 3,06, 2,96, 2,83, 2,51, 2,36 és 1,69;

CMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 159,0, 153,4, 137,7, 135,6, 134,1, 134,0, 132,5, 130,8, 130,3, 128,0, 127,3, 113,8, 105,1, 71,6, 69,7, 45,6, 44,9, 34,2 és 21,3;

MS (CI, NH_3) m/z (relatív intenzitás) 539 (2,6), 538 (1,6), 537 (4,7), 536 (1,5) és 535, (2,0);

$[\alpha]^{25}_D = -36$ ($C=0,851$, DMSO) (85,1 tömeg%-os tisztaságra korrigálva).

6. példa

[4(S)-cisz]-N-({3-[3-Fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil)acetamid, (IX) képletű vegyület

67,69 g (126,19 mmol, 85,1 tömeg%) 5. példa szerinti (VIII) képletű [4(R)-cisz]-{3-[3-fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil-2,5-diklórbenzolszulfonát 363 ml acetonitril, 122 ml metanol és 680 ml 29,6 tömeg%-os vizes ammóniaoldat (10,64 mol, 84,3 ekvivalens) elegyében lévő 20-25 °C hőmérsékletű szuszpenzióját száraz-jéggel hűtött kondenzedény alatt 34 °C hőmérsékleten refluxáltatjuk. A reakcióedényt lezárjuk, és a reakcióelegyet 19 órán át 40 °C hőmérsékleten keverjük. TLC vizsgálati adatok teljes

átalakulást mutatnak [4(R)-cisz]-5-(aminometil)-3-[3-fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxazolidinonná. Az elegyet 25 °C hőmérsékletre hűtjük, M típusú frittel ellátott Büchner-tölcséren keresztül szűrjük, majd 3 x 75 ml vízzel öblítjük. A szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékhoz 340 ml acetonitrilt és 440 ml metilén-dikloridot adunk, és az elegy pH-ját 29 ml vízben lévő 15,80 g (75,2 mmol, 0,596 ekvivalens) citromsav-monohidráttal 8,54-ről 5,07 értékre állítjuk be. A fázisokat 35 °C hőmérsékleten elválasztjuk, és a vizes fázist metilén-diklorid és acetonitril 2 x 680 ml 1:1 térfogatarányú elegyével mossuk. A vizes fázishoz 440 ml metilén-dikloridot adunk, és a pH értékét 50 tömeg%-os vizes NaOH-oldattal (16,57 g, 207,1 mmol, 1,64 ekvivalens) 22 °C hőmérsékleten 9,0 értékre állítjuk be. Az elegyhez 23,3 ml (246,9 mmol, 1,96 ekvivalens) ecetsav-anhidridet adunk, közben az elegy exoterm reakció következtében 22 °C-ról 26 °C-ra melegszik. Az elegyet 1 órán át 24-26 °C hőmérsékleten keverjük, majd a pH értékét 47 tömeg%-os vizes kálium-karbonát-oldattal (162,36 g, 552 mmol, 4,38 ekvivalens) 4,34-ről 8,72-re állítjuk be. A kapott szilárd anyagot vákuumszűréssel eltávolítjuk, és a szűrlet fázisait elválasztjuk. A szilárd anyagot és a vizes fázist egymást követően 3 x 500 ml metilén-dikloriddal mossuk. Az egyesített szerves fázist 22,01 g vízmentes MgSO₄ felett szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékhoz 500 ml etil-acetátot adunk, és a kapott szuszpenziót csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékhoz újabb 500 ml etil-acetátot adunk, és a szuszpenziót csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot -30 °C hő-



mérsékletre hűtjük, a terméket vákuumszűréssel összegyűjtjük és 150 ml -30 °C hőmérsékletű etil-acetáttal mossuk, majd 40 °C hőmérsékleten vákuumkemencében szárítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Olvadáspont: 201-203 °C;

TLC $R_f=0,42$ (92,3:6,8:0,9 metilénklorid/metanol/29,6 tömeg% vizes ammónia-oldat);

HPLC (**B eljárás**) $R_t=4,15$ min:

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,45, 7,29, 7,15-7,11, 4,83-4,78, 4,06, 3,82, 3,66, 3,14, 3,04, 2,62, 2,55, 2,03 és 1,83-1,80;

CMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 171,5, 160,1, 154,4, 137,8, 127,8, 127,6, 113,7, 106,0, 72,1, 47,5, 46,0, 41,9, 34,8, 23,0, 21,5 és 21,5:

MS (CI, NH_3) m/z (relatív intenzitás) 387 (8,6), 386 (59), 370 (26) és 369 (100).

7. példa

2-Metilpropil[3-fluor-4-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)fenil]karbamát, (X) általános képletű vegyület

25,06 g (76,54 mmol) 2. példa szerinti (IV) általános képletű 2-metilpropil[3-fluor-4-(tetrahydro-4-hidroxi-2H-tiopiran-4-il)fenil]karbamát 150 ml toluol, 48 ml (225,84 mmol, 2,95 ekvivalens) hexametildisziloxán és 27,0 ml (452 mmol, 5,90 ekvivalens) polimetilhidrosziloxán elegyében készített szuszpenzióához 55 °C hőmérsékleten 100 ml toluolban lévő 114,3 g (664 mmol, 8,68 ekvivalens) vízmentes p-toluolszulfonsavat adunk, miközben a hőmérsékletet 15-20 °C értéken tartjuk. HPLC vizsgálati adatok teljes átalakulást mutatnak 2-metilpropil[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluorfenil]karbamáttá. Öb-

lítéshez 50 ml 55 °C hőmérsékletű toluolt használunk, az elegyet 72 °C hőmérsékletre melegítjük, majd 5,5 órán át keverjük. A kapott szuszpenziót 67,60 g (489 mmol, 6,39 ekvivalens) kálium-karbonát és 250 ml víz 15 °C hőmérsékletű elegyéhez öntjük, miközben a hőmérsékletet 35 °C-nál alacsonyabb értéken tartjuk. A kapott folyékony fázisokat 40 °C hőmérsékleten elválasztjuk, és a vizes fázishoz 150 ml vizet adunk. A vizes fázist először 250 ml, majd 150 ml toluóllal mossuk, és a szerves fázist vízmentes MgSO_4 felett szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékhoz 200 ml metilén-dikloridot, ezt követően 700 ml heptánt adunk, és az elegyet betöményítjük. A maradékhoz 250 ml heptánt adunk, és az elegyet ismét betöményítjük. A kapott szuszpenziót -2 °C hőmérsékletre hűtjük, a terméket vákuumszűréssel összegyűjtjük, hideg heptánnal mossuk, majd nitrogénáramban szárítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

TLC $R_f=0,34$ (etil-acetát/hexán, 10/90);

HPLC (C eljárás) $R_t=7,58$ min;

NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,28, 7,10, 7,00, 6,78, 3,95, 2,88-2,81, 2,68, 2,09, 1,96 és 0,96;

CMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 160,3, 153,6, 137,5, 128,1, 127,8, 114,2, 106,3, 71,5, 36,4, 33,9, 29,3, 28,0 és 19,0:

MS (CI, NH_3) m/z (relatív intenzitás) 312 (22), 311 (100), 255 (38), 238 (25) és 237 (85).

8. példa

transz-2-Metilpropil[3-fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopian-4-il)fenil]karbamát, (XI) általános képletű vegyület

115 ml metilén-dikloridban lévő 27,46 g (117,23 mmol,



1,01 ekvivalens) diizopropil-L-tartarához 16,47 g (57,95 mmol, 0,497 ekvivalens) titán(IV)-izopropoxidot adunk, közben a reakcióelegy exoterm reakció következtében 23 °C-ról 30 °C-ra melegszik. Az elegyet 28 °C hőmérsékletre hűtjük, és 1,051 g (58,32 mmol, 0,501 ekvivalens) vizet adunk hozzá. Az elegyet 10 percen át 25-28 °C hőmérsékleten keverjük, és 141 ml metilén-dikloridban lévő 36,28 g (116,50 mmol, 98,9 tömeg%-os) 7. példa szerinti (X) általános képletű 2-metilpropil-[3-fluor-4-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)fenil]karbamátot adunk hozzá, a reagens beöblítéséhez 2 x 36 ml metilén-dikloridot használunk. Az elegyet -21 °C hőmérsékletre hűtjük, és terc-butilhidroperoxid izooktánban készített 49,0 ml 2,77 mol/l koncentrációjú oldatát (136 mmol, 1,17 ekvivalens) adjuk hozzá. Az elegyet 2,5 órán át -20 - -24 °C hőmérsékleten keverjük, majd 17,9 ml vízben 6,07 g (58,9 mmol, 0,506 ekvivalens) nátrium-hidrogén-szulfidot adunk hozzá, miközben a hőmérsékletet -20 - -18 °C értéken tartjuk. A szuszpenziót 20-25 °C hőmérsékletre melegítjük, majd 165 ml metanolt adunk hozzá. A szuszpenziót ezután 39 °C hőmérsékletre melegítjük, és a reakcióelegyet metilén-dikloriddal nedvesített (36,08 g) celitbetéten keresztül tisztítjuk. A celitet metilén-diklorid és metanol 2 x 165 ml 2:1 térfogatarányú, 38 °C hőmérsékletű eleggyel mossuk, és az egyesített szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékhoz metanolt adunk, és az elegyet betöményítjük. A szuszpenziót -33 °C hőmérsékletre hűtjük, a terméket vákuumszűréssel összegyűjtjük, -25 °C hőmérsékletű metanollal mossuk, majd nitrogénáramban szárítva a cím szerinti nyers vegyületet kapjuk. A celit/titán-dioxid szűrőlepenyt

metilén-diklorid és metanol 2:1 térfogatarányú 38 °C hőmérsékletű elegyében újra szuszpendáljuk, metilén-dikloriddal megnedvesített további (16,3 g) celiten keresztül derítjük, majd metilén-diklorid és metanol 165 ml 2:1 térfogatarányú, 38 °C hőmérsékletű elegyével öblítjük. A szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, és a maradékhoz 34,0 g metanolt adunk. A szuszpenziót betöményítjük, -30 °C hőmérsékletre hűtjük, és vákuumszűréssel további terméket gyűjtünk össze, amelyet -30 °C hőmérsékletű metanollal mosva és nitrogén-áramban szárítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

TLC $R_f=0,38$ (metanol/metilén-diklorid, 5/95);

HPLC (C eljárás) $R_t=26,15$ min;

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,88, 7,44, 7,38-7,27, 3,98, 3,49-3,41, 3,14-3,08, 2,90, 2,62, 2,10-1,91 és 1,04;

CMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 160,1, 153,9, 143,5, 128,4, 124,8, 114,4, 105,4, 70,6, 51,5, 34,6, 29,1, 27,9 és 19,2;

MS (CI, NH_3) m/z (relatív intenzitás) 328 (100).

9. példa

[4(R)-transz]-3-[3-Fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-5-(hidroximetil)-2-oxazolidinon, (XII) képletű vegyület

A 4. példában ismertetett általános eljárás szerint járunk el, ennek során kiindulási anyagként 28,30 g (86,43 mmol, a görbe alatti terület alapján számítva 91,1%-os tisztaságú) 8. példa szerinti (XI) általános képletű transz-2-metilpropil[3-fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]karbamátot használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

TLC $R_f=0,15$ (metanol/metilén-diklorid, 2/98);

HPLC (**B eljárás**) $R_t=6,72$ min;

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,69, 7,54, 7,47, 5,40, 4,26, 4,01, 3,89-3,85, 3,78-3,74, 3,59-3,56, 3,54, 3,25-3,22, 3,01, 2,71, 2,20 és 2,08;

CMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 160,1, 154,7, 138,7, 128,6, 125,9, 113,9, 105,3, 73,6, 62,0, 51,5, 46,3, 34,6 és 29,0;

MS (CI, NH_3) m/z (relatív intenzitás) 328 (100);

$[\alpha]^{25}_D=-38$ (C=0,90, DMSO).

10. példa

[4(R)-transz{3-[3-Fluor-4-(tetrahidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil-3-nitrobenzolszulfonát, (XIII) képletű vegyület

Az 5. példában ismertetett általános eljárás szerint járunk el, ennek során kiindulási anyagként 23,33 g (71,26 mmol, a görbe alatti terület alapján számítva 90,4%-os tisztaságú) 9. példa szerinti (XII) képletű [4(R)-transz]-3-[3-fluor-4-(tetrahidro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-5-(hidroximetil)-2-oxazolidinont, valamint 16,55 g (74,70 mmol, 1,05 ekvivalens) 3-nitrobenzolszulfonil-kloridot használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

TLC $R_f=0,31$ (metanol/metilén-diklorid, 2/98);

HPLC (**A eljárás**) $R_t=3,42$ min;

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,82, 8,75, 8,57, 8,19, 7,61, 7,53, 7,38-7,32, 4,76-4,68, 4,31, 3,91, 3,58, 3,55, 3,25, 3,01, 2,71, 2,21 és 2,08;

CMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 160,0, 153,7, 148,4, 138,1, 136,6, 134,0, 132,3, 129,4, 126,3, 123,0, 114,1, 105,5, 71,8, 70,1, 51,5, 46,0, 34,6 és 29,0;

MS (ESI m/z (relatív intenzitás) 513,5 (100);

$[\alpha]^{25}_D = -73$ (C=0,87, CH₂Cl₂).

11. példa

[1 α ,4 β (S)]-N-({3-[3-Fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopian-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil)propánamid-mono-hidrát, (XIV) képletű vegyület

A 6. példában ismertetett általános eljárás szerint járunk el, ennek során kiindulási anyagként a 10. példa szerinti (XIII) képletű [4(R)-transz]-{3-[3-fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopian-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil-3-nitrobenzolszulfonátot, valamint propionsav-anhidridet használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

TLC $R_f=0,52$ (475:35:4,8 metilénklorid:metanol: 30 tömeg%-os vizes ammónia-oldat);

HPLC (B eljárás) $R_t=10,88$ min;

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,15, 7,45, 7,35, 7,24, 4,10, 3,74, 3,43-3,34, 3,32, 3,08-3,02, 2,81, 2,51, 2,10, 2,00, 1,88 és 0,96;

CMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 173,7, 159,6, 153,9, 138,2, 128,2, 125,7, 113,7, 105,1, 71,6, 51,0, 47,1, 41,3, 34,2, 28,6, 28,3 és 9,8;

MS (CI, NH₃) m/z (relatív intenzitás) 383 (100), 365 (47);

IR (drift) 2920, 1744, 1672, 1627, 1533, 1513, 1483, 1423, 1330, 1232, 1205, 1187, 1135, 1030 és 756 cm⁻¹;

UV (Σ_{max})=239 (22200, 95% etanol);

$[\alpha]^{25}_D = -21$ (C=0,87, DMSO).

12.példa

2-Metilpropil[4-(3,6-dihidro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)-3-fluorfenil]karbamát, (XV) általános képletű vegyület

50 g (152,7 mmol) 2. példa szerinti (IV) általános képletű 2-metilpropil[3-fluor-4-(tetrahydro-4-hidroxi-2H-tiopiran-4-il)fenil]karbamátot 150 ml metilén-dikloridban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 21,1 ml (274,9 mmol, 1,8 ekvivalens) trifluor-ecetsavat adunk, és a kapott elegyet 3 órán át 25 °C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 75 ml 47 tömeg%-os vizes kálium-karbonát-oldathoz öntjük, és a só teljes mennyiségének feloldására 2 órán át 25 °C hőmérsékleten keverjük. Az oldathoz 75 ml vizet adunk, és a képződő fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist összegyűjtjük, 75 ml sóoldattal, majd 75 ml vízzel mossuk. A szerves fázist betöményítjük, majd éjszakán át csökkentett nyomáson szárítva 2-metilpropil[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluorfenil]karbamátot kapunk.

TLC R_f = 0,85 (metanol/metilén-diklorid, 5/95); Olvadáspont: 99-100 °C.

NMR (CDCl_3) δ 7,28, 7,12, 6,99, 6,74, 5,99, 3,95, 3,33-3,2,84, 2,63, 2,02-1,91 és 0,96:

CMR (CDCl_3) δ 159,5, 153,4, 138,4, 134,5, 129,6, 126,8, 124,0, 113,8, 106,2, 71,5, 29,3, 27,9, 25,8, 25,1 és 18,9;

MS (CI, NH_3) m/z (relatív intenzitás) 327 (80), 310 (100), 309 (87), 281 (23), 264 (38), 235 (30), 224 (33), 189 (20), 165 (25) és 161 (23).

250 ml metanolban lévő 2-metilpropil[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluorfenil]karbamátot 140,8 g (229,1 mmol, 1,5 ekvivalens) oxon 250 ml vízben készített szuszpenzióhoz

adunk. 375 ml aceton hozzáadása után a reakcióelegy exoterm reakció hatására 30 °C-ról 53 °C-ra melegszik. A reakcióelegyet 3 órán át keverjük, miközben fokozatosan 25 °C hőmérsékletre hűtjük. A szuszpenziót 250 ml 10 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldathoz öntjük, majd 1 órán át keverjük. A szuszpenziót a sók eltávolítására szűrjük, és a szűrőlepenyt 250 ml metilén-dikloriddal, majd 250 ml vízzel mossuk. A szűrlet két fázissá különül el, az alsó szerves fázist összegyűjtjük. A vizes fázist 2 x 250 ml metilén-dikloriddal mossuk. Az egyesített szerves fázist 250 ml sóoldattal mossuk, majd betöményítjük. A maradékot éjszakán át csökkentett nyomáson szárítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

TLC $R_f=0,73$ (metanol/metilén-diklorid, 5/95).

Olvadáspont: 147-149 °C;

NMR (CDCl_3) δ 7,36, 7,13, 7,03, 6,92 5,75, 3,96, 3,80, 3,22, 3,10, 2,02-1,93 és 0,96;

CMR (CDCl_3) δ 159,5, 153,4, 139,5, 134,1, 129,5, 123,0, 119,1, 113,9, 106,2, 71,6, 50,7, 47,8, 29,2, 27,9 és 18,9;

MS (CI, NH_3) m/z (relatív intenzitás) 359 (100), 341 (5), 295 (18), 285 (20), 277 (23) és 178 (18).

13. példa

2-Metilpropil[3-fluor-4-(tetrahidro-1,1-dioxido-2H-tiopian-4-il)fenil]karbamát, (XVI) általános képletű vegyület

A 4. példában ismertetett általános eljárás szerint járunk el (és szakember telítetlen ciklusos kettős kötések hidrogénnel történő redukciójára vonatkozó szakismereteit használva), ennek során kiindulási anyagként a 12. példa szerinti (XV) általános képletű 2-metilpropil[4-(3,6-dihidro-1,1-dioxido-2H-tiopi-



ran-4-il)-3-fluorfenil]karbamátot használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

TLC $R_f=0,73$ (metanol/metilén-diklorid, 5/95). Olvadáspont: 181-182 °C;

NMR (CDCl_3) δ 7,36, 7,13, 7,01, 6,87, 3,95, 3,33-3,05, 2,42-2,33, 2,18, 2,01-1,94 és 0,96;

CMR (CDCl_3) δ 159,5, 153,5, 138,4, 127,3, 124,3, 114,2, 106,2, 71,5, 51,6, 34,4, 30,1, 27,9 és 18,9;

MS (CI, NH_3) m/z (relatív intenzitás) 361 (100), 343 (30), 344 (10), 251 (10), 243 (7) és 151 (22).

14. példa

4(R)-3-[3-Fluor-4-(tetrahydro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-5-(hidroximetil)-2-oxazolidinon, (XVII) képletű vegyület

Lítium-terc-amilát tekintetében a 4. példában, továbbá a 9. példában ismertetett általános eljárás szerint járunk el, ennek során kiindulási anyagként 38 g 13. példa szerinti (XVI) általános képletű 2-metilpropil[3-fluor-4-(tetrahydro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]karbamátot használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

TLC $R_f=0,44$ (metanol/metilén-diklorid, 5/95); olvadáspont: 90-193 C°.

NMR (DMSO-d_6) δ 7,50, 7,36, 7,29, 5,20, 4,70, 4,07, 3,82, 3,66, 3,56, 3,38-3,08, 2,15 és 2,09;

CMR (DMSO-d_6) δ 159,5, 154,3, 138,4, 128,0, 125,1, 113,5, 104,9, 73,2, 61,5, 50,4, 45,9, 33,4 és 29,9;

MS (elektronporlasztás) m/z (relatív intenzitás) 344 (100), 333 (5), 281 (5), 253 (5), 180 (5) és 151 (5).

15. példa

4(R)-{3-[3-Fluor-4-(tetrahydro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil-3-nitrobenzolszulfonát, (XVIII) képletű vegyület

Az 5. és 10. példában ismertetett általános eljárás szerint járunk el, ennek során kiindulási anyagként 110,65 mmol 14. példa szerinti (XVII) képletű 4(R)-3-[3-fluor-4-tetrahydro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-5-(hidroximetil)-2-oxazolidinont, valamint m-nitrobenzolszulfonil-kloridot használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

TLC $R_f=0,57$ (metanol/metilén-diklorid, 5/95); Olvadáspont: 185-188 °C.

NMR (DMSO- d_6) δ 8,61, 8,54, 8,36, 7,96, 7,42-7,30, 7,18, 4,94, 4,50, 4,11, 3,70, 3,45-3,08 2,15 és 2,05;

CMR (DMSO- d_6) 159,5, 153,3, 147,9, 137,8, 136,1, 133,5, 131,9, 129,0, 128,1, 125,5, 122,5, 113,7, 105,1, 71,3, 69,7, 50,4, 45,6, 33,4 és 29,8:

MS (elektronporlasztás) m/z (relatív intenzitás) 529 (100), 353 (5), 312 (15), 304 (15), 179 (5) és 154(5).

16. példa

4(S)-N-({3-[Fluor-4-(tetrahydro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolinil}metil)acetamid, (XIX) képletű vegyület

10 g (18,92 mmol) 15. példa szerinti (XVIII) képletű 4(R)-{3-[3-fluor-4-(tetrahydro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil-3-nitrobenzolszulfonátot 50 ml acetonitril, 20 ml metanol és 100 ml ammónium-hidroxid elegyében szuszpendálunk. Az elegyet lezárt Parr-lombikban 3 órán át



60 °C hőmérsékleten melegítjük. A kapott elegyhez 1,2 g (21,4 mmol, 1,13 ekvivalens) kálium-hidroxidot adunk, és az elegyet 1 órán át 25 °C hőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután száraz állapot eléréséig betöményítjük, a visszamaradó víz eltávolítására metanolt használunk. Amint a reakcióelegyet száraz állapotra betöményítettük, a szilárd anyagot 100 ml metilén-dikloridban szuszpendáljuk. A szuszpenzióhoz 4,46 ml (47,3 mmol, 2,5 ekvivalens) ecetsav-anhidridet adunk, majd 30 percen át 25 °C hőmérsékleten keverjük. TLC vizsgálati adatok a reakció teljes lefolyását mutatják, ekkor a reakcióelegyet 100 ml metanolhoz öntjük. A sókat vákuumszűréssel eltávolítjuk, és a szűrletet 50 ml névleges térfogatra betöményítjük. A maradékhoz 50 ml metanolt adunk, és a szuszpenziót ismét 50 ml térfogatra betöményítjük. A szuszpenziót éjszakán át -20 °C hőmérsékletre hűtjük, és a terméket vákuumszűréssel összegyűjtjük. A szűrőleplenyt metanollal mossuk, majd csökkentett nyomáson szárítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

TLC $R_f=0,32$ (metanol/metilén-diklorid, 5/95); Olvadáspont: 198-199 °C.

NMR ($CDCl_3$) δ 8,22, 7,47, 7,37, 7,26, 4,72, 4,11, 3,73, 3,42-3,08, 2,15, 2,04 és 1,83;

CMR ($CDCl_3$) δ 169,9, 159,5, 153,9, 138,3, 128,1, 125,3, 113,8, 105,2, 71,6, 50,4, 47,1, 41,3, 33,4, 29,9 és 22,3;

MS (elektronporlasztás), m/z (relatív intenzitás) 402 (100), 385 (20), 322 (5), 256 (5) és 212 (5).

17. példa

Benzil-[3-fluor-4-(tetrahydro-4-hidroxi-2H-tiopiran-4-

-il]fenil]karbamát, (IV) általános képletű vegyület

14,56 g (57,4 mmol) 1-(3-fluorfenil)-2,2,5,5-tetrametil-1-
-aza-2,5-diszilaciklopentán 230 ml száraz tetrahidrofuránban
lévő elegyét nitrogénatmoszféra alatt -78 °C hőmérsékleten 5
perc alatt cseppenként hozzáadott 48,6 ml 1,3 mol/l koncent-
rációjú (63,1 mmol), ciklohexánban készített szek-butillítium-
-oldattal kezeljük. A kapott elegyet 2 órán át -78 °C hőmér-
sékleten keverjük. Az elegyet ezután 7,00 g (60,3 mmol)
tetrahidrotiopiran-4-on 60 ml vízmentes tetrahidrofuránban ké-
szített, 10 perc alatt cseppenként hozzáadott oldatával kezel-
jük, és az elegyet 3,5 órán át keverjük, miközben a reakció-
elegy hőmérsékletét hagyjuk 0 °C-ra emelkedni. Az elegyhez
100 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot öntünk, 100 ml
vízzel hígítjuk, a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 100 ml
dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 100 ml
sóoldattal mossuk, vízmentes Na₂SO₄ felett szárítjuk, majd
csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot 230 ml
metanolban oldjuk, 15,9 g (115 mmol) vízmentes kálium-
-karbonáttal kezeljük, és az elegyet 1 órán át 20-25 °C hőmér-
sékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük.
A maradékot 150 ml dietil-éterrel és 150 ml vízzel hígítjuk, a
fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 100 ml dietil-éterrel ext-
raháljuk, az egyesített szerves fázist 50 ml vízzel, majd 50 ml
sóoldattal mossuk, vízmentes MgSO₄ felett szárítjuk, majd
csökkentett nyomáson betöményítve a nyers 3-fluor-4-[4-
-(hidroxitetrahidrotiopiran-4-il]benzolamin közttiterméket kap-
juk (TLC R_f=0,09, etil-acetát/hexán 25/75). E közttitermék és
9,64 g (115 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 230 ml tetrahid-



rofuránban és 100 ml vízben lévő elegyét intenzív keverés közben 8,2 ml (57,4 mmol) benzil-klór-szénsav-észterrel kezeljük, és a kapott elegyet 2 órán át 20-25 °C hőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután 2 x 50 ml vízzel, majd 50 ml sóoldattal mossuk, vízmentes Na₂SO₄ felett szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot (350 g 37-67 µm szemcseméretű) szilikagélen lefolytatott kromatográfiás eljárással kezeljük, ennek során eluálószerként metanol és metilén-diklorid 0,5:99,5 térfogatarányú elegyét használjuk. Etil-acetát és hexán 25:75 térfogatarányú elegyével lefolytatott TLC eljárás során az R_f=0,15 jellemzőjű frakciókat összegyűjtjük, betöményítjük, majd a maradékot etil-acetát és hexán elegyéből átkristályosítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Olvadáspont: 133 -134 °C.

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37, 7,00, 6,70, 5,21, 3,23, 2,45, 2,38, 2,05 és 1,92;

CMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160,5, 153,5, 138,8, 136,1, 130,5, 129,0, 128,9, 128,7, 127,0, 114,3, 107,4, 71,6, 67,7, 37,9 és 24,2;

IR (mull) 3467, 3317, 1708, 1605, 1538, 1412, 1313, 1251, 1241, 1233, 1223, 1066, 855, 742, 695 cm⁻¹.

MS (EI) m/z (relatív intenzitás) 361 (M⁺, 11), 334 (4), 333 (19), 301 (5), 300 (29), 256 (4), 228 (3), 92 (8), 91 (99), 65 (6).

HRMS (EI) C₁₉H₂₀FNO₃S összegképletre vonatkozóan számított: 361,1148, mért: 361,1153.

18. példa**N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)-1-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil)etántioamid**

Egy ampullába 20-25 °C hőmérsékleten egymást követően 0,5015 g (0,979 mmol) 10. példa szerinti (XIII) képletű [4(R)-transz]-{3-[3-fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil-3-nitrobenzolszulfonátot, 3,30 ml acetonitrilt, 1,10 ml metanolt és 6,2 ml 29,8 tömeg%-os vizes ammóniaoldatot (97,1 mmol, 99,2 ekvivalens) viszünk be, az ampullát lezárjuk, és az elegyet 4,5 órán át 60 °C hőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután csökkentett nyomáson 2,9 g névleges tömeg eléréséig betöményítjük, majd 5,0 ml metil-terc-butil-étert adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk és eldobjuk, a vizes fázis pH-ját 4 csepp 50 vegyes%-os vizes NaOH-oldattal 8,1-ről 12,1-re állítjuk be. Az elegyhez 498,8 mg nátrium-kloridot adunk, és a vizes fázist 4 x 10 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott 0,302 g koncentrátumot 3,5 ml THF és 0,345 ml (2,475 mmol, 2,53 ekvivalens) trietil-amin elegyében oldjuk. 0,135 ml (1,18 mmol, 1,20 ekvivalens) etilditioacetát hozzáadása után az elegyet 6,5 órán át 20-25 °C hőmérsékleten keverve szuszpenziót kapunk. A szuszpenzióhoz 5,0 ml metil-terc-butil-étert adunk, és a terméket vákuumszűréssel összegyűjtjük, 10,0 ml metil-terc-butil-éterrel mossuk, majd nitrogénáramban szárítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

TLC $R_f=0,42$ (475:35:4,8 CH₂Cl₂: MeOH: 30 tömeg%-os vizes NH₃-oldat;

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,34, 7,46, 7,34, 7,24, 4,15, 3,96-3,79, 3,39-3,30, 3,08-3,03, 2,81, 2,45 és 2,02-1,84;

CMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 201,79, 160,04, 154,16, 138,52, 128,55, 126,17, 114,14, 105,62, 70,69, 51,48, 48,36, 47,58, 34,67, 33,13 és 29,02:

MS (CI, NH_3) m/z (relatív intenzitás) 385 (0,6), 341 (100);

$[\alpha]^{25}_D=0$ (C 0,93, DMSO).

Szabadalmi igénypontok

1. (IV) általános képletű fluorozott, kéntartalmú ciklusos vegyületek, amely képletben $R_{\text{észter}}$ jelentése a következő helyettesítők közül választott:

- a) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben
 - A) fenilcsoporttal vagy
 - B) 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal 1-3-szorosan helyettesített,
- b) 2-5 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben
 - A) fenilcsoporttal vagy
 - B) 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal helyettesített,
- c) fenilcsoport, amely adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal 1-3-szorosan helyettesített, és
- d) naftilcsoport, amely adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal 1-3-szorosan helyettesített.

2. Az 1. igénypont szerinti (IV) általános képletű fluoro-
zott, kéntartalmú ciklusos vegyületek, amely képletben $R_{\text{észter}}$
jelentése

metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, izobu-
til-, terc-butil-, hexil-, oktil- vagy 2-etilhexilcsoport,
4-butenil-, 5-pentenil- vagy allilcsoport,
ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport,
fenil-, naftil- vagy p-tolilcsoport,
benzilcsoport vagy
metoxietilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti (IV) általános képletű fluoro-
zott, kéntartalmú ciklusos vegyületek, amely képletben $R_{\text{észter}}$
jelentése izobutil- vagy benzilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti, (IV) általános képletű fluoro-
zott, kéntartalmú ciklusos vegyületek körébe tartozó 2-metil-
propil-[3-fluor-4-(tetrahydro-4-hidroxi-2H-tiopiran-4-il)fenil]kar-
bamát.

5. Az 1. igénypont szerinti, (IV) általános képletű fluoro-
zott, kéntartalmú ciklusos vegyületek körébe tartozó benzil[3-
fluor-4-(tetrahydro-4-hidroxi-2H-tiopiran-4-il)fenil]karbamát.

6. 2-Metilpropil(4-bróm-3-fluorfenil)karbamát.

7. 2-Metilpropil[3-fluor-4-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)fenil]-
karbamát.

8. transz-2-Metilpropil[3-fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tio-
piran-4-il)fenil]karbamát.

9. [4(R)-transz]-3-[3-Fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopi-
ran-4-il)fenil]-5-(hidroximetil)-2-oxazolidinon.



10. [4(R)-transz]-{3-[3-Fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil-3-nitrobenzolszulfonát.

11. 2-Metilpropil[4-(3,6-dihidro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)-3-fluorfenil]karbamát.

12. [1 α ,4 β (S)]-N-({3-[3-Fluor-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil)propánamid-mono-hidrát.

13. 4(R)-3-[3-Fluor-4-tetrahydro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-5-(hidroximetil)-2-oxazolidinon.

14. 4(R)-{3-[3-Fluor-4-(tetrahydro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil-3-nitrobenzolszulfonát.

15. Eljárás (IV) általános képletű, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopiránkarbamát - amely képletben R_{észter} jelentése a következő helyettesítők közül választott:

- a) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben
 - A) fenilcsoporttal vagy
 - B) 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal 1-3-szorosan helyettesített,
 - b) 2-5 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben
 - A) fenilcsoporttal vagy
 - B) 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal helyettesített,
 - c) fenilcsoport, amely adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal 1-3-szorosan helyettesített, és
 - d) naftilcsoport, amely adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal 1-3-szorosan helyettesített -
- előállítására, **azzal jellemezve**, hogy



(1) egy (II) általános képletű 4-bróm-3-fluor-karbamátot - amely képletben $R_{\text{észter}}$ jelentése a tárgyi körben megadott - egy $R\text{-Mg-X}$ általános képletű Grignard-reagenssel - amely képletben R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, $\text{CH}_2=\text{CH-}$ vagy $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-}$ képletű csoport, ciklohexilcsoport vagy fenilcsoport, és X jelentése bróm-, klór- vagy jódatom - reagáltatunk;

(2) az (1) lépésben kapott terméket alkil-lítium bázissal reagáltatjuk, és

(3) a (2) lépésben kapott terméket (III) képletű tetrahidrotiopiran-4-onnal reagáltatjuk.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás (IV) általános képletű, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopiránkarbamát előállítására, **azzal jellemezve**, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében $R_{\text{észter}}$ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy $-\text{CH}_2\text{-}\phi$ képletű csoport.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás (IV) általános képletű, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopiránkarbamát előállítására, **azzal jellemezve**, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében $R_{\text{észter}}$ jelentése izobutilcsoport.

18. A 15. igénypont szerinti eljárás (IV) általános képletű, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopiránkarbamát előállítására, **azzal jellemezve**, hogy olyan Grignard-reagenst használunk, amelynek képletében R jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás (IV) általános képletű, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopiránkarbamát előállítására,



ra, **azzal jellemezve**, hogy olyan Grignard-reagenst használunk, amelynek képletében R jelentése 2 szénatomos alkilcsoport.

20. A 14. igénypont szerinti eljárás (IV) általános képletű, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopiránkarbamát előállítására, **azzal jellemezve**, hogy olyan Grignard-reagenst használunk, amelynek képletében X jelentése brómatom.

21. A 15. igénypont szerinti eljárás (IV) általános képletű, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopiránkarbamát előállítására, **azzal jellemezve**, hogy metillítium, n-butillítium, szek-butillítium, terc-butillítium és 2-etilhexillítium közül választott alkillítium bázist alkalmazunk.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás (IV) általános képletű, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopiránkarbamát előállítására, **azzal jellemezve**, hogy n-butillítium és terc-butillítium közül választott alkillítium bázist alkalmazunk.

23. A 15. igénypont szerinti eljárás (IV) általános képletű, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopiránkarbamát előállítására, **azzal jellemezve**, hogy $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten folytatjuk le.

24. A 15. igénypont szerinti eljárás (IV) általános képletű, o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopiránkarbamát előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a (2) reakciólépés termékét MgQ_2 általános képletű vegyülettel érintkeztetjük, amely képletben Q jelentése egymástól függetlenül klór-, bróm- vagy jódatom.

25. A 15. igénypont szerinti eljárás a (IV) általános képletű o-helyzetben fluorozott tetrahidrotiopiránkarbamát-származékok körébe tartozó 2-metilpropil-[3-fluor-4-(tetrahydro-4-

-hidroxi-2H-tiopiran-4-il)fenil]karbamát előállítására, **azzal jellemelve**, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmaz-
zuk.

**26. N-magnézio-4-magnézio-2-metilpropil-(4-bróm-3-fluor-
fenil)-karbamátsó.**

**27. N-magnézio-4-lítio-2-metilpropil-(4-bróm-3-fluorfenil)-
-karbamátsó.**

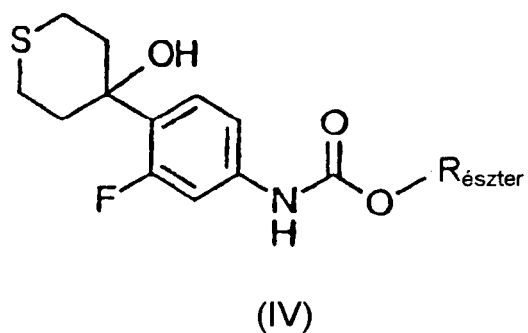
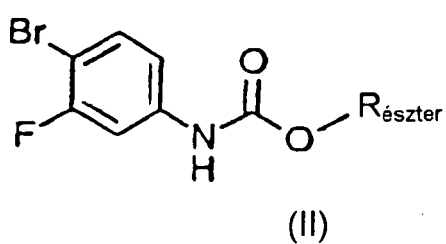
Ez által nyílt

*2002.02.20
JK*

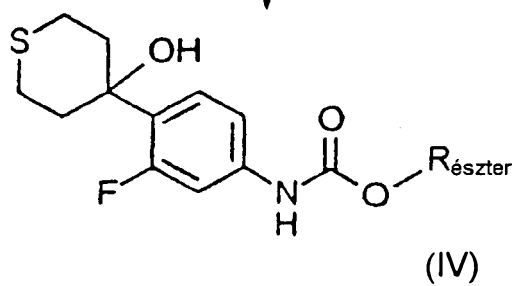
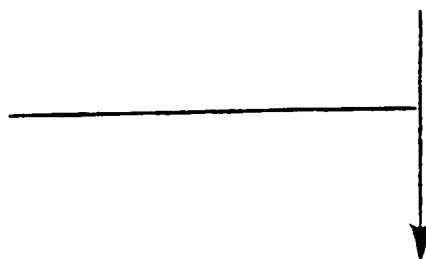
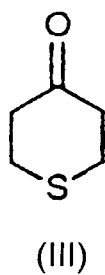
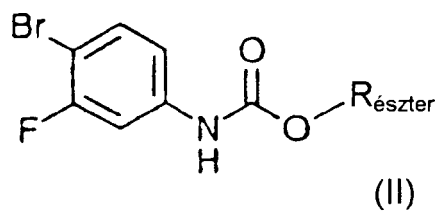
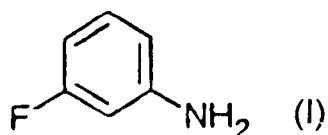
Pharmacia & Upjohn
helyett a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

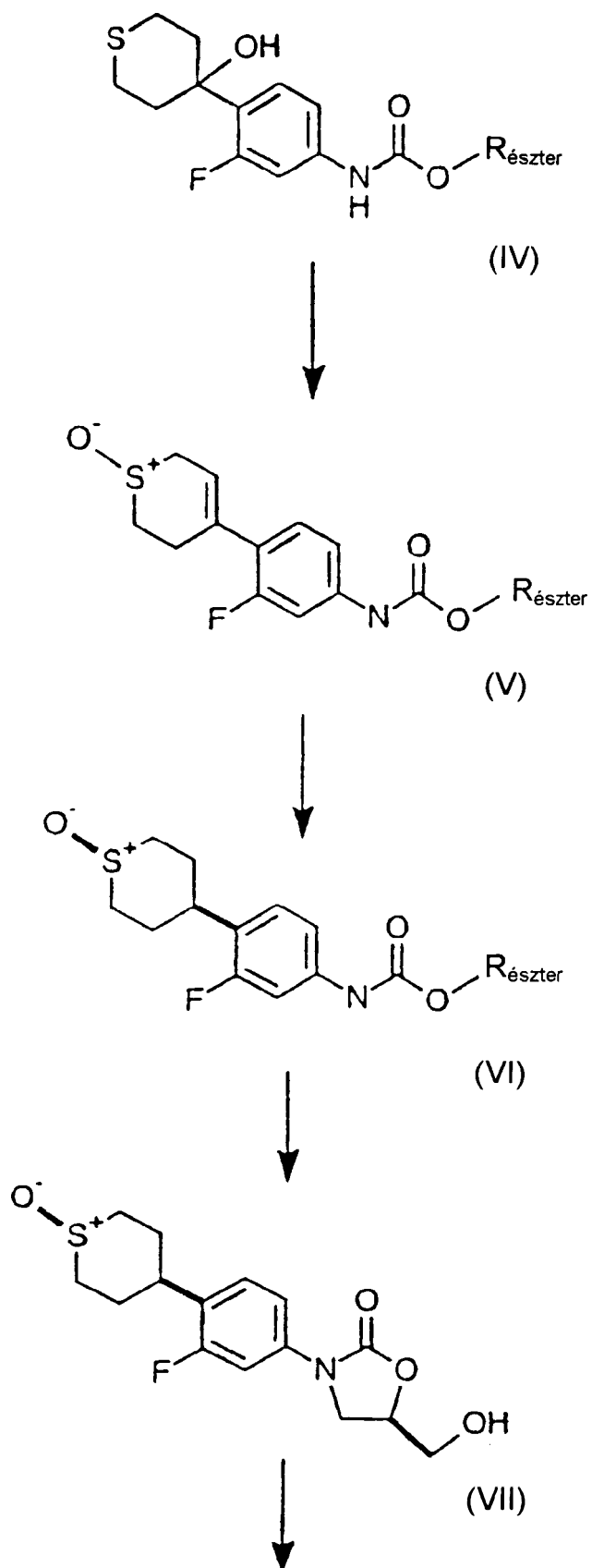

dr. Vitális László
szabadalmi ügyvivő



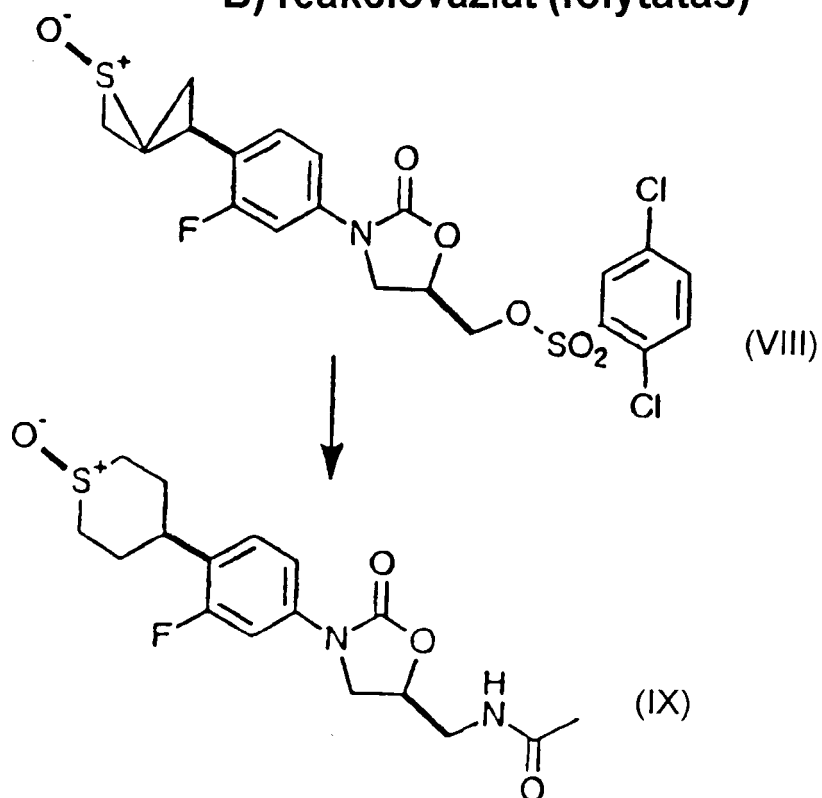
A) reakcióvázlat



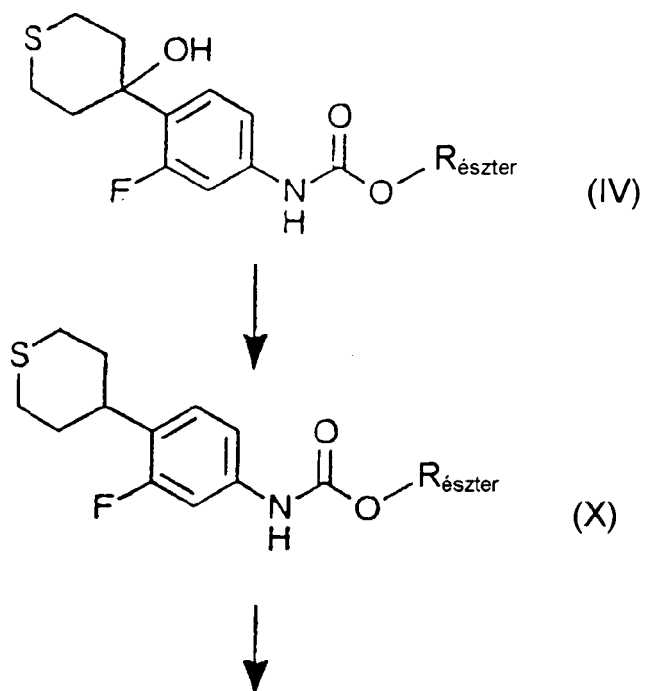
B) reakcióvázlat



B) reakcióvázlat (folytatás)

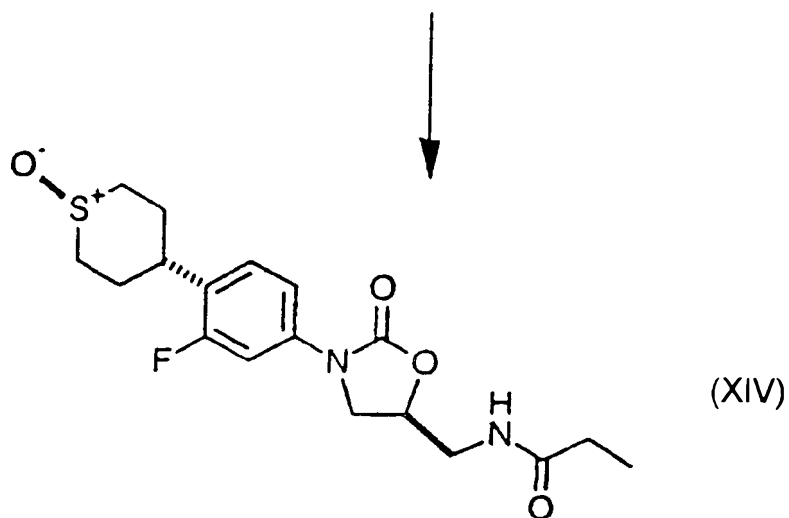
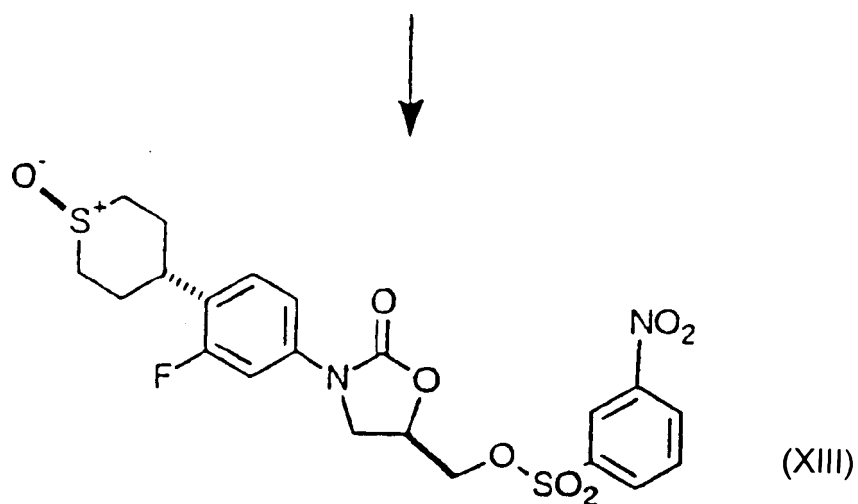
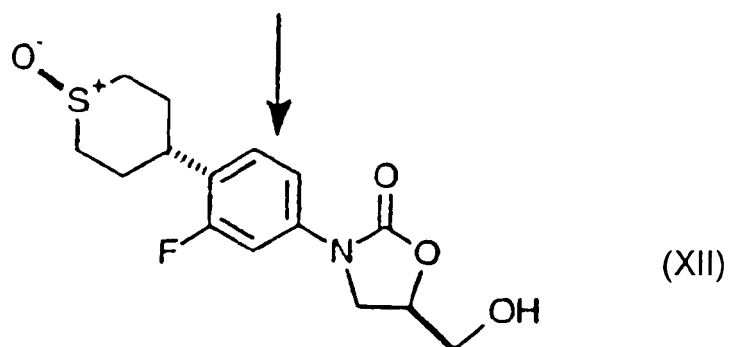
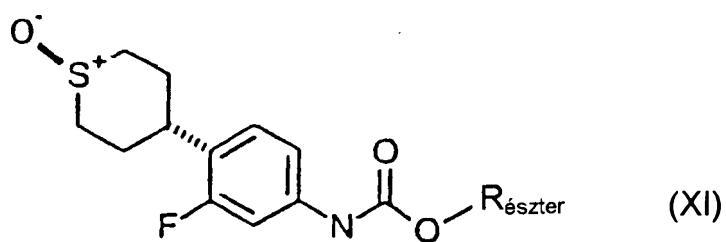


C) reakcióvázlat

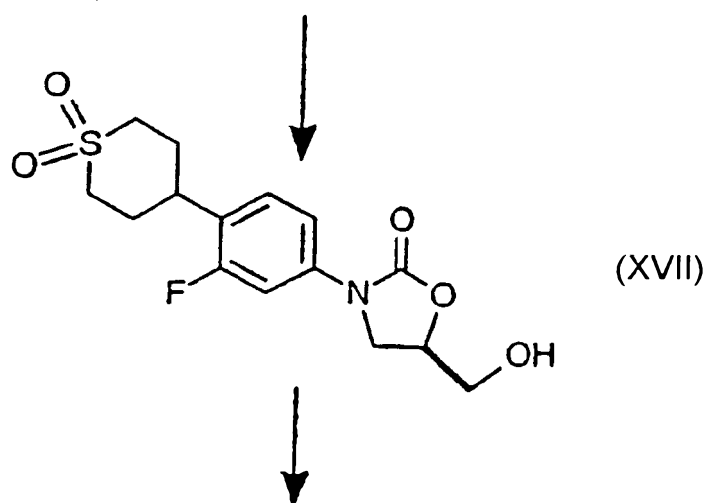
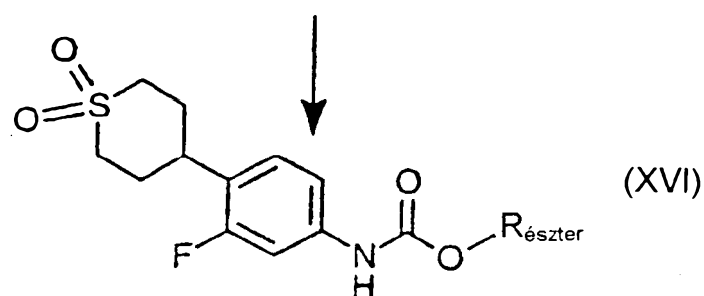
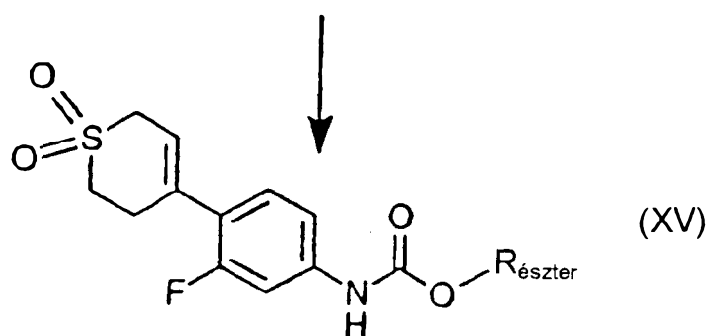
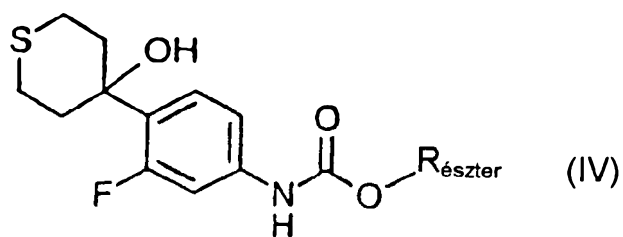


C) reakcióvázlat (folytatás)

4/6



D) reakcióvázlat



D) reakcióvázlat (folytatás)

