

DR. ASBÓTH · DR. BICZI & TÁRSA
ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI IRODA

Dr. Asbóth Domokos
Dr. Biczi Éva
Dr. Krajnyák András
Krenner Andrea
Schiller Erika

1012 Budapest, Pálya utca 9.

☒ H-1535 Budapest, Pf.: 901.

Tel. & fax: (+ 36 1) 201-80-42; 201-83-30; 487-52-60

E-mail: asbothd@abklaw-patent.huInternet: www.abklaw-patent.hu

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

MIKROBAELLENES OXAZOLIDINON-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN
VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI**KÉSZÍTMÉNYEK ES ELJÁRÁS A VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

Bejelentő: Ranbaxy Laboratories Limited, New Delhi, India

A nemzetközi bejelentés napja: 2001.07.16

Elsőbbsége: 2000.07.17. (654/DEL/2000) India

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/IB/01/01262

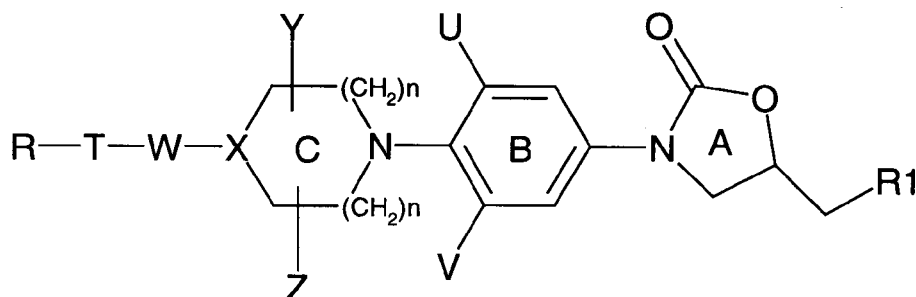
A nemzetközi közzététel száma: WO 02/06278

Képviselő: DR. ASBÓTH · DR. BICZI & TÁRSA ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI
IRODA

KIVONAT

A találmány tárgya új szubsztituált fenil-oxazolidinon-származékok, illetve eljárás azok előállítására. Az új vegyületek az alábbi képlettel jellemezhetők:

Az (I) általános képletű vegyületek



(I)

és azok gyógyászatilag elfogadható sói, enantiomerjei, diasztereomerjei, N-oxidjai, „prodrug”-jai vagy metabolitjai, ahol **T** jelentése 5-7 tagú heterociklusos gyűrű, aril-, szubsztituált aril-csoport, mely a **C** gyűrűhöz egy **W** ^{csoporton} keresztül kapcsolódik, a heterociklusos- és az aril gyűrűk további szubsztituenseit **R** jelenti, ahol **R** jelentése -CN, -COR₅, -COOR₅, -N(R₆R₇), -CON(R₆R₇), -CH₂NO₂, -NO₂, -CH₂R₈, -CHR₉, -CH=N-OR₁₀, -C=CH-R₅ csoport, ahol R₅ jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, aril-, heteroaril-csoport, R₆ és R₇ jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoport; R₈ és R₉ jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal, vagy -OR₄, -SR₄, -N(R₆R₇) csoporttal van szubsztituálva, ahol R₄ jelentése hidrogén atom, 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal vagy OH-csoporttal van

- szubsztituálva és R_6 és R_7 jelentése azonos az előzőekben megadottal,
- 5 R_{10} jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril- heteroaril-csoport;
- ~~n jelentése 0-3 közötti egész szám;~~
- X jelentése $-CH-$, $-CH-S-$, $-CH-O-$ csoport és nitrogén atom;
- 10 Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-16 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-csoport, és 0-3 szénatomos áthidaló-csoport;
- U és V jelentése egymástól függetlenül tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-
- 15 csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal van szubsztituálva, ~~előnyösen U és V jelentése hidrogén vagy fluor atom;~~
- W jelentése $-CH_2-$, $-CO-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2-N(R_{11})CH_2-$, $-CH_2(R_{11})N-$, $-CH(R_{11})-$, $-S-$, $-CH_2(CO)-$, $-NH-$ csoport, ahol R_{11} jelentése tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-
- 20 12 szénatomos cikloalkil, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-, heteroaril-csoport;
- R_1 jelentése $-NHC(=O)R_2$ csoport, ahol R_2 jelentése hidrogén atom, 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal vagy $-OH$ -csoporttal van szubsztituálva, továbbá
- 25 $-N(R_3, R_4)$, $-NR_2C(=S)R_3$, $-NR_2C(=S)SR_3$ csoport, ahol R_2 jelentése azonos az előzőekben megadottal, R_3 , R_4 egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6

- 5 szénatomos alkoxi, 1-6 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal vagy -OH csoporttal van szubsztituálva.

A találmány szerinti vegyületek jelentős antimikrobiális hatást mutatnak, így a találmány az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre is vonatkozik

TK

DR. ASBÓTH · DR. BICZI & TÁRSA
ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI IRODA

A2

Dr. Asbóth Domokos
Dr. Biczki Éva
Dr. Krajnyák András
Krenner Andrea
Schiller Erika

1012 Budapest, Pálya utca 9.
☒ H-1535 Budapest, Pf.: 901.
Tel. & fax: (+ 36 1) 201-80-42; 201-83-30; 487-52-60
E-mail: asbothd@abklaw-patent.hu
Internet: www.abklaw-patent.hu

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**MIKROBAELLENES OXAZOLIDINON-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN
VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI
KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA**

Bejelentő: Ranbaxy Laboratories Limited, New Delhi, India

Feltalálók: MEHTA, Anita, Haryana, India

ARORA, Sudershan, K., Gurgaon, India

DAS, Biswait, New Delhi, India

RAY, Abhijit, New Delhi, India

RUDRA, Sonali, New Delhi, India

RATTAN, Ashok, New Delhi, India

A nemzetközi bejelentés napja: 2001.07.16

Elsőbbsége: 2000.07.17. (654/DEL/2000) India

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/IB/01/01262

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/06278

Képviselő: DR. ASBÓTH · DR. BICZI & TÁRSA ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI
IRODA

A TALÁL MÁNY TERÜLETE

A találmány tárgya új szubsztituált fenil-oxazolidinonok és az azok előállítására szolgáló eljárások. A találmány tárgyát képezik továbbá azok a mikrobaellenes gyógyszerkészítmények, melyek a jelen találmány szerinti vegyületeket tartalmazzák. A vegyületek hatékony mikrobaellenes szerek, számos emberi és állati patogénnel szemben hatásosak, többek között olyan gram-pozitív aerob baktériumokkal szemben, mint a többszörösen rezisztens staphylococcusok, streptococcusok és enterococcusok, valamint az

olyan anaerob organizmusokkal szemben, mint a *Bacterioides* spp. és *Clostridia* spp. fajok és olyan saválló organizmusok, mint a *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* és *Mycobacterium* spp.

5

A TALÁL MÁNY HÁTTERE

A mai, modern gyógyításban a Gram-pozitív baktériumok növekvő antibakteriális rezisztenciája ijesztő kezelési problémákat jelent. Az enterococcusokról – bár ezek hagyományosan nem-virulens patogének - kimutatták, hogy amennyiben Vancomycin rezisztenciával társulnak, megközelítőleg 40%-os halálozási arány tulajdonítható nekik. A *Staphylococcus aureus*, mely a posztoperatív sebek hagyományos kórokozója, rezisztens a penicillinekkal szemben, penicillináz enzimek termelésének köszönhetően. Ez a rezisztencia legyőzhető volt olyan β -laktámok kifejlesztésével, melyek a különböző penicillináz-enzimekkel szemben stabilak voltak. De a kórokozó válaszként egy módosított penicillinkötő protein-2'-részeket szintetizált, mely a β -laktám antibiotikumok számára kisebb affinitással rendelkezik, ez egy olyan fenotípus, mely Methicillin Rezisztens *S. aureus*ként ismert (MRSA). Ezek a törzsek egészen mostanáig Vancomycinre érzékenyek voltak, mely számos hátránya ellenére az MRSA fertőzések elleni egyik leghatékonyabb gyógyszer volt. A *Streptococcus pneumoniae* egy ismert, veszélyes kórokozó, mely pneumóniát, sinusitist és meningitist okoz. Ez a törzs - egészen mostanáig - penicillinre nagyon érzékeny volt. Nemrégiben, azonban, különböző PBP 2' törzsekről számoltak be világszerte, melyek érzékenysége penicillinnel szemben már érzékelhetően különböző, azaz gyengülő.

Ismert, hogy az oxazolidinonok a szintetikus mikrobaellenes szerek egy új csoportja, melyek úgy pusztítják el a Gram-pozitív kórokozókat, hogy a protein-szintézis nagyon korai szakaszát gátolják. Az oxazolidinonok a riboszomális kezdeti komplexek kialakulását gátolják, melyek a 30S és 50S riboszomákat foglalják magukba és ezzel a kezdeti komplex kialakulását akadályozzák meg. Ezen új hatásmechanizmusuknak köszönhetően, ezek a vegyületek olyan patogénekkel szemben is hatékonyak, melyek egyéb klinikailag használt antibiotikumokkal szemben rezisztensek.

30

A WO 93/23384 számú PCT-szabadalmi bejelentés olyan fenil-oxazolidinonokat és azok mikrobaellenes használatát írja le, melyek egy szubsztituált diazin-molekularészt tartalmaznak.

5 A WO 93/09103 számú PCT-szabadalmi bejelentés szubsztituált aril- és heteroaril-fenil-oxazolidinonokat mutat be, mint antibakteriális szereket.

A WO 90/02744 számú PCT-szabadalmi bejelentés 5-indolinil-5 β -amidometil-oxazolidinonokról és 3-(kondenzált gyűrűvel szubsztituált)-fenil-5- β -amidometil-oxazolidinonokról számol be, melyek antibakteriális szerekként használhatók.

10 A 352 781 számú Európai Szabadalmi Bejelentés fenil- és piridil- szubsztituált fenil-oxazolidinonokat ír le.

A 312 000 számú Európai Szabadalmi Bejelentés pedig fenilmetil- és piridinilmetil-szubsztituált fenil-oxazolidinonokat ismertet.

15 Az 5 254 577 számú USA-beli szabadalmi leírás fenil-oxazolidinonhoz kapcsolódó nitrogén-tartalmú heteroaromás gyűrűket tartalmazó vegyületekről ad tájékoztatást.

Az 5 547 950 és az 5 700 799 számú USA-beli szabadalmak szintén bizonyos fenil-piperazinil-oxazolidinonokat írnak le.

Más irodalmak ugyancsak különböző fenil-oxazolidinonokat mutatnak be; így többek között a 4 801 600 és a 4 921 869 számú USA-beli szabadalmi leírások, valamint; 20 Gregory W.A. és munkatársai *J. Med. Chem.*, 32, 1673-81 (1989); Gregory W.A. és munkatársai *J. Med. Chem.*, 33, 2569-78 (1990); Wang C. és munkatársai *Tetrahedron*, 45, 1323-26 (1989); Brittelli, és munkatársai *J. Med. Chem.*, 35, 1156 (1992); és *Bio-organic and Medicinal Chemistry Letters*, 9, 2679-2684, (1999).

25

A TALÁLMA NY ÖSSZEFOGLALÓJA

A találmány új oxazolidinon-vegyületek szintézisével, azonosításával és jellemzésével foglalkozik. Ezek az új vegyületek jó hatással rendelkeznek a többszörösen 30 rezisztens Gram pozitív patogénekkal szemben, mint az MRSA, VRE és PRSP. Ezen

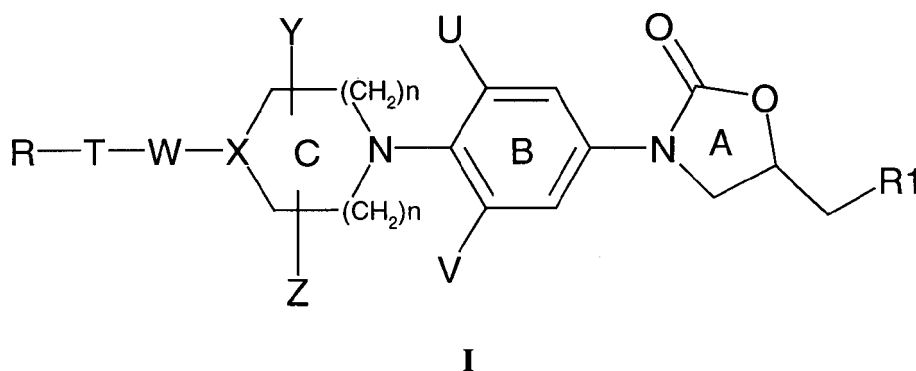
molekulák egy része hatásos MDR-TB és MAI törzsekkel szemben, míg mások szignifikáns hatással rendelkeznek fontos anaerob baktériumokkal szemben.

A találmány szerinti vegyületek a fenti irodalmakban leírt vegyületekkel rokonságban vannak, abban az értelemben, hogy szubsztituált fenil-oxazolidinon gyűrűt tartalmaznak, azzal a kivétellel, hogy a jelen vegyületek a fenil-oxazolidinonhoz kapcsolódó diazin molekularészt tartalmaznak, mely további heterociklusos-, aril-, szubsztituált aril-, heteroaromás gyűrűvel van szubsztituálva, ezért ezek a vegyületek egyedülállóak és kiemelkedően jó antibakteriális hatással rendelkeznek.

A jelen találmány tárgya továbbá eljárások az új fenil-oxazolidinon- származékok előállítására. A találmány szerinti új vegyületek szignifikánsan nagyobb antibakteriális hatással rendelkeznek többszörösen rezisztens gram pozitív patogénekkkel szemben, így az MRSA, VRE és PRSP, valamint MDR-TB és MAI törzsekkel szemben, mint a forgalomban levő készítmények. A találmány szerinti új vegyületek, tehát, alkalmasak arra, hogy segítségükkel a bakteriális fertőzéseket biztonságosan és hatásosan kezeljük.

A fentiek alapján a találmány az új I képletű fenil-oxazolidinon származékokra, valamint azok előállítására vonatkozik.

A képletben a szubsztituensek jelentése az alábbi:



20

T jelentése 5-7 tagú heterociklusos gyűrű, aril-, szubsztituált aril-csoport, mely a C gyűrűhöz egy W linkeren keresztül kapcsolódik, a T egy előnyös változatát a következők közül választhatjuk: aril- és 5-tagú heteroaril-csoport, mely szubsztituálva van R-csoporttal, ahol R jelentése -CN, -COR₅, -COOR₅, -N(R₆R₇),

25

-CON(R₆,R₇), -CH₂NO₂, -NO₂, -CH₂R₈, -CHR₉, -CH=N-OR₁₀, -C=CH-R₅ csoport, ahol R₅ jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, aril-, heteroaril-csoport, R₆ és R₇ jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoport; R₈ és R₉ jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 5-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport, melyet egy vagy több F, Cl, Br, I atom, vagy -OR₄, -SR₄, -N(R₆,R₇) csoport szubsztituál, ahol R₄ jelentése hidrogén atom, 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-csoport, melyet egy vagy több F, Cl, Br, I atom vagy OH-csoport szubsztituál és R₆ és R₇ jelentése azonos az előzőekben megadottal, R₁₀ jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 5-12 szénatomos alkil-, 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril- heteroaril-csoport, n jelentése 0-3 közötti egész szám;

X jelentése -CH-, -CH-S-, -CH-O- csoport és nitrogén atom;

Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogén-atom, 1-16 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-csoport, és 0-3 szénatomos áthidaló-csoport;

U és V jelentése egymástól függetlenül tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal van szubsztituálva, előnyösen U és V jelentése hidrogén vagy fluor atom;

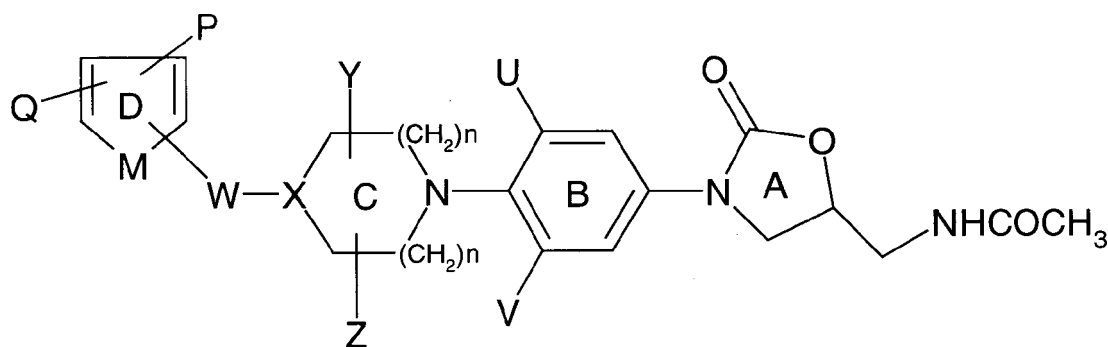
W jelentése -CH₂-, -CO-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂-N(R₁₁)CH₂-, -CH₂(R₁₁)N-, -CH(R₁₁)-, -S-, -CH₂(CO)-, -NH- csoport, ahol R₁₁ jelentése tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-, heteroaril-csoport; és

R₁ jelentése -NHC(=O)R₂ csoport, ahol R₂ jelentése hidrogén atom, 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I-atommal vagy OH-, -N(R₃,R₄), -NR₂C(=S)R₃, -NR₂C(=S)SR₃ csoporttal van szubsztituálva, ahol R₂ jelentése azonos az előzőekben megadottal, R₃, R₄ egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi,

1-6 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal vagy OH-csoporttal van szubsztituálva.

Az I képletű vegyületek előnyös képviselői azok, ahol R₁ jelentése acetamid és a legelőnyösebb vegyületek ebben a sorozatban, azok az optikailag tiszta enantiomerek, amelyeket úgy állítunk elő, hogy az oxazolidinon gyűrű 5-ös szénatomjának konfigurációja (S) a Cahn-Ingold-Prelog szabály szerint. A vegyületek ezen sorozatában az (S)-enantiomer az előnyösebb, mivel antibakteriális hatása kétszer akkora, mint a megfelelő racem vegyületé. Az I képletű vegyületek egyes izomerjei, valamint az enantiomerek keveréke szintén a jelen találmány oltalmi körébe tartozik.

A találmány szerinti I képletű vegyületek még előnyösebb képviselői azok, amelyeket a II képlettel jellemezhetünk, ahol a D gyűrű jelentése furanil-, tienil- és pirrolil-gyűrűrendszer, melyek további Q és P csoportokkal vannak szubsztituálva:



II

Tehát a II általános képletben

U és V jelentése egymástól függetlenül tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal van szubsztituálva, előnyösen U és V jelentése hidrogén vagy fluor atom;

X jelentése -CH-, -CH-S-, -CH-O- csoport és nitrogén atom;

Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-csoport, 0-3 szénatomos áthidaló-csoport; és

W jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$,
 $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{11})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2(\text{R}_{11})\text{N}-$, $-\text{CH}(\text{R}_{11})-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2(\text{CO})-$, $-\text{NH}-$ csoport, ahol R_{11}
 jelentése tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos
 cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-csoport.

5

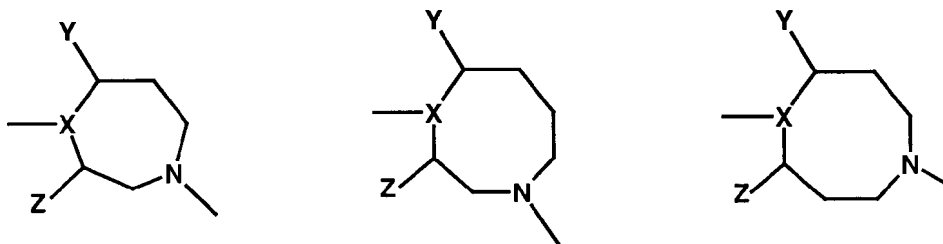
A jelen találmány szerinti II képletű vegyületek előnyös képviselői azok, ahol Q és
 P jelentése egymástól függetlenül $-\text{CN}$, $-\text{COR}_5$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{N}(\text{R}_6, \text{R}_7)$, $-\text{CON}(\text{R}_6, \text{R}_7)$,
 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{R}_8$, $-\text{CHR}_9$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{OR}_{10}$, $-\text{C}=\text{CH}-\text{R}_5$ csoport, ahol R_5 jelentése
 hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos
 cikloalkil-, aril-, vagy heteroaril csoport; R_6 , R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogén
 atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6
 szénatomos alkoxi-csoport, R_8 , R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6
 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport egy vagy több F,
 Cl, Br, I atommal, vagy $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{N}(\text{R}_6, \text{R}_7)$ csoporttal szubsztituálva, R_{10} jelentése
 hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos
 cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-csoport, kivéve
 azt az esetet, amikor W jelentése $-\text{CO}-$, Q és P jelentése hidrogén atom.

10

15

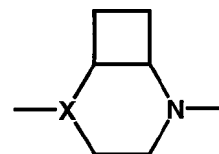
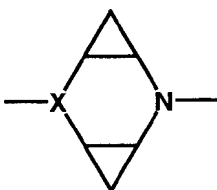
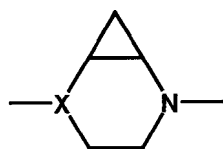
20

A II képletű vegyületek még előnyösebb képviselői azok, ahol a C gyűrű 6-8 tagú
 és a nagyobb gyűrűben két vagy három szénatom található minden nitrogén atom között,
 például:

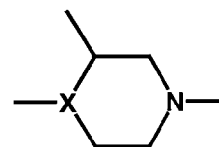
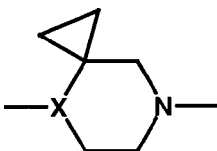
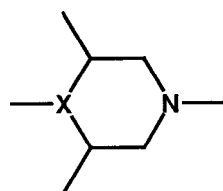


A C gyűrűben lehet áthidalás, hogy egy biciklusos rendszert képezzen az alábbiak szerint:

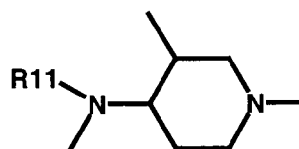
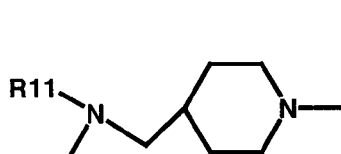
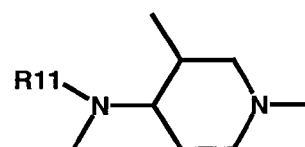
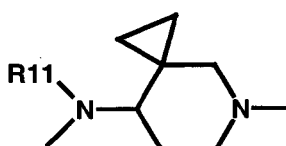
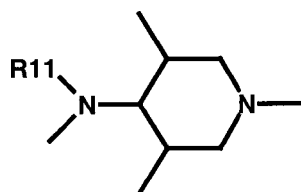
25



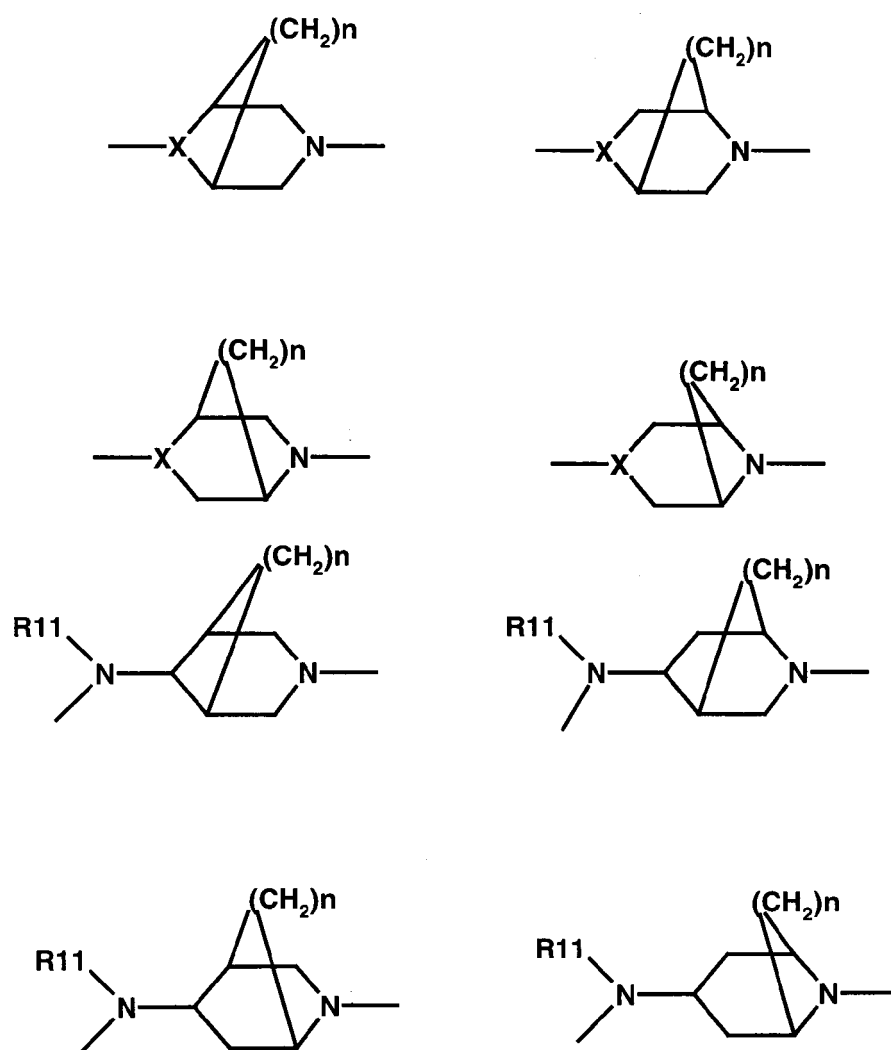
A C gyűrű tetszőlegesen szubsztituálva lehet Y és Z helyen alkil-csoportokkal, cikloalkil-csoportokkal, fluor-atomokkal, karboxil-csoportokkal és a megfelelő
5 észterekkel, amidokkal, szubsztituált alkil-csoportokkal vagy áthidaló alkil-csoportokkal az alábbiak szerint:



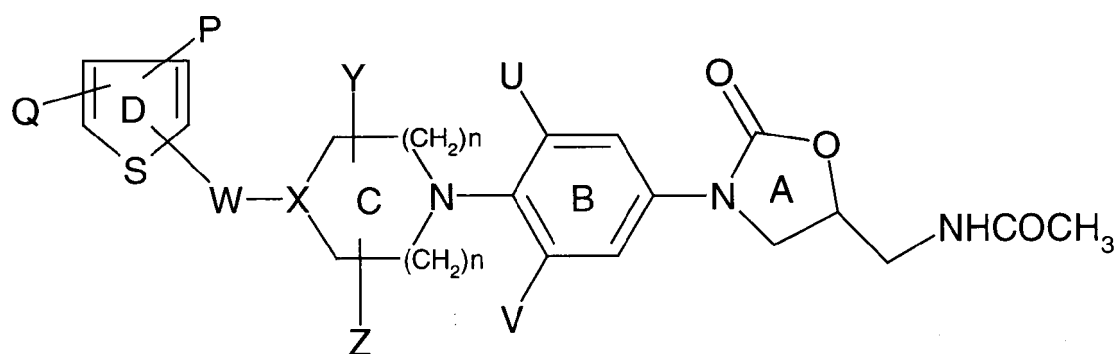
Amikor a C gyűrű 6-tagú és X jelentése $-\text{CH}(\text{NHR})-$ csoport, előnyösek a
10 következő gyűrűk, ahol R_{11} jelentése azonos az előzőekben megadottal.



15 A fentiekén túlmenően a C gyűrű a következő szerkezetek egyike is lehet:



A II képletű vegyületek még előnyösebb képviselői azok a III képletű vegyületek, ahol M
5 jelentése kén atom



III

ahol

- U és V jelentése egymástól függetlenül tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport egy vagy több F, Cl, Br, I atommal szubsztituálva, U és V jelentése előnyösen hidrogén vagy fluor atom;
- X jelentése $-\text{CH}-$, $-\text{CH-S}-$, CH-O- csoport és nitrogén atom;
- Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-csoport, és 0-3 szénatomos áthidaló-csoport;
- W jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{11})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2(\text{R}_{11})\text{N}-$, $-\text{CH}(\text{R}_{11})-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2(\text{CO})-$, $-\text{NH}-$ csoport, ahol R_{11} jelentése tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril- heteroaril-csoport; és
- Q és P jelentése egymástól függetlenül $-\text{CN}$, $-\text{COR}_5$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{N}(\text{R}_6, \text{R}_7)$, $-\text{CON}(\text{R}_6, \text{R}_7)$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{R}_8$, $-\text{CHR}_9$, $-\text{CH=N-OR}_{10}$, $-\text{C=CH-R}_5$, ahol R_5 jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy heteroaril-csoport; R_6 , R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, R_8 , R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6 szénatomos alkil-, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport egy vagy több F, Cl, Br, I atommal, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{N}(\text{R}_6, \text{R}_7)$ csoporttal szubsztituálva, R_{10} jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-csoport, kivéve azt az esetet, amikor W jelentése $-\text{CO}-$, Q és P jelentése pedig hidrogén atom.
- Még előnyösebben Q és P jelentése nitro- vagy aldehid-csoport és halogén atom.

Előnyösen W jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{C(=O)-}$, $-\text{C(=O)-C(=O)-}$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{N}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{S}-$ és $-\text{CH}_2(\text{C=O})-$, $-\text{NH}-$ csoport.

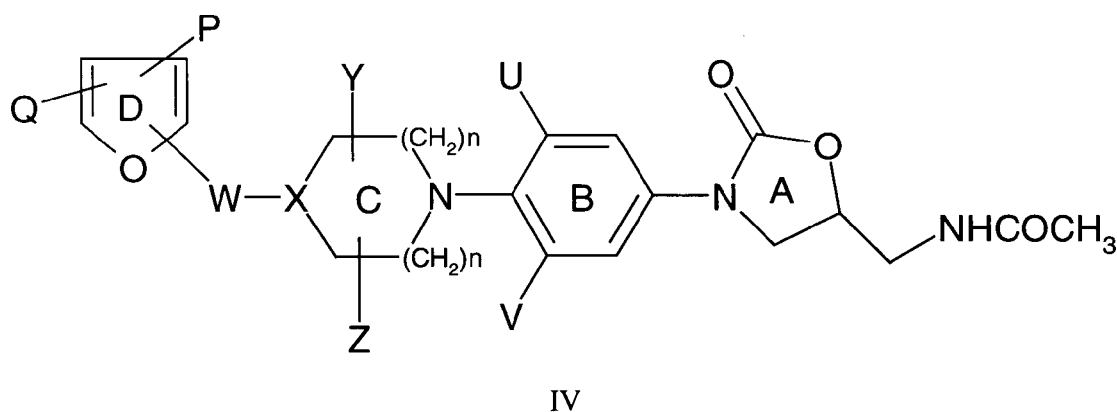
A III képletű vegyületek legelőnyösebb képviselői a következők:

(S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-tienil(5-nitro)metil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]-metil]-acetamid;

5 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-(2-tienil)dikarbonil}]-piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-(5-nitro-2-tienoil)]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid-hidroklorid

10 A II képletű vegyületek még előnyösebb képviselői azon IV képletű vegyületek, amelyek oxigén atomot tartalmaznak a D gyűrűben



15 ahol

U és V jelentése egymástól függetlenül tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport egy vagy több F, Cl, Br vagy I atommal szubsztituálva, előnyösen U és V jelentése hidrogén vagy fluor atom;

20 X jelentése -CH-, -CH-S-, -CH-O- csoport és nitrogén atom;

Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-csoport és 0-3 szénatomos áthidaló-csoport;

W jelentése -CH₂-, -CO-, -CH₂NH-NHCH₂-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂-N(R₁₁)CH₂-, -CH₂(R₁₁)N-, -CH(R₁₁)-, -S-, -CH₂(CO)-, -NH- csoport, ahol R₁₁ jelentése

tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos aril-, heteroaril-csoport; és

Q és P jelentése egymástól függetlenül $-\text{CN}$, $-\text{COR}_5$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{N}(\text{R}_6, \text{R}_7)$, $-\text{CON}(\text{R}_6, \text{R}_7)$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{R}_8$, $-\text{CHR}_9$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{OR}_{10}$, $-\text{C}=\text{CH}-\text{R}_5$

csoport, ahol R_5 jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy heteroaril-csoport; R_6 , R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoport, R_8 , R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6 szénatomos alkil- csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport egy vagy több F, Cl, Br vagy I atommal, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $\text{N}(\text{R}_6, \text{R}_7)$ csoporttal szubsztituálva, R_{10} jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituálva 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-csoporttal, kivéve azt az esetet, amikor W jelentése $-\text{CO}-$, Q és P jelentése pedig hidrogén atom.

Q és P jelentése még előnyösebben nitro- vagy aldehyd-csoport és halogenid.

Előnyösen W jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{N}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2(\text{CO})$ és $-\text{NH}-$ csoport.

A IV képletű vegyületek legelőnyösebb képviselői a következők:

(S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[N-1-[4-(5-nitro-2-furoil)piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid;

-(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-nitro)metil}]piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid;

(S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-(5-nitro-2-furoil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid;

(S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-furil-(5-nitro)metil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid.

A jelen találmány szerinti vegyületek hatékony mikrobaellenes szerek, számos emberi és állati patogénnel szemben hatásosak, különösen az aerob Gram-pozitív baktériumokkal, többek között az antibiotikumokkal szemben többszörösen rezisztens staphylococcusokkal és streptococcusokkal, valamint az olyan anaerob organizmusokkal, mint a Mycobacterium tuberculosis és más mycobacterium fajokkal szemben.

A jelen találmányban leírt vegyületekből gyógyászati készítmények előállításához inert, gyógyászatilag elfogadható, szilárd vagy folyadék halmazállapotú hordozó anyagok használhatók. A szilárd formájú készítmények lehetnek porok, tabletták, széteső granulátumok, kapszulák, ostyák, kúpok és kenőcsök. Szilárd hordozó lehet egy vagy több anyag, melyek szerepelhetnek hígító anyagként, ízesítő anyagként, oldódás segítőként, kenőanyagként, szuszpendáló szerként, kötőanyagként vagy a tabletták szétesését elősegítő anyagként is; lehet finom eloszlású szilárd anyag is, mely a finom eloszlású hatóanyaggal keverékben található. Tabletták készítéséhez a hatóanyagot a szükséges kötő tulajdonságokkal rendelkező hordozóval összekeverjük megfelelő adagokban és a kívánt formájúra és méretűre préseljük. A porok és tabletták előnyösen 5-70 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak. Megfelelő szilárd hordozó anyagok lehetnek a laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragant gumi, alacsony olvadáspontú viasz, kakaóvaj, és más hasonlóak. Az „előállítás” kifejezés magába foglalja a hatóanyag kapszulázó anyaggal, mint hordozóval történő formulálását, melynek során a kapott kapszulában a hatóanyag (hordozóval vagy anélkül) hordozóval van körülvéve, mely így kölcsönhatásban van azzal. Hasonlóan orális adagolásra alkalmas kapszulák használhatók szilárd dózisformaként.

Folyékony készítmények lehetnek oldatok, szuszpenziók és emulziók. Példaként említhetjük a parenterális beadásra alkalmas víz vagy víz-propilén-glikol oldatokat. Ilyen oldatokat úgy állítunk elő, hogy azok paraméterei (izotónicitás, pH, stb.) a biológiai rendszerek számára elfogadhatóak legyenek. Folyékony készítményeket formulálhatunk vizes polietilén-glikol oldatban is.

Az orális adagolásra alkalmas vizes oldatokat úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot vízben oldjuk és a megfelelő színező, ízesítő, stabilizáló és sűrűsítő anyagokat adjuk hozzá a kívánt mennyiségben. Az orális adagolásra alkalmas szuszpenziókat úgy állíthatjuk elő, hogy a finom eloszlású hatóanyagot vízben diszpergáljuk valamely
5 viszkózus anyaggal, például természetes vagy szintetikus gumikkal, gyantákkal, metil-cellulózzal, nátrium-karboximetil-cellulózzal és más ismert szuszpendáló anyagokkal együtt.

A kenőcs készítmények a I képletű vegyületek nehézfém sóit tartalmazhatják
10 gyógyászati lag elfogadható hordozókkal együtt. A hordozó előnyösen valamely szokásos, vízben diszpergálható hidrofíl anyag vagy olaj lehet, különösen előnyös valamely szokásos fél-lágy vagy krémszerű, vízben diszpergálható vagy vízzoldható, olaj a vízben minimális határfelületi feszültséggel rendelkező emulzió használata. Megfelelő készítmények úgy állíthatók elő, hogy egyszerűen egyesítjük vagy homogénen összekeverjük a finom
15 eloszlású vegyületet a hidrofíl hordozóval vagy bázissal vagy kenőccsel.

Egy előnyös megoldás szerint, a gyógyászati készítmény egységes dózisformájú. Ilyen formában a készítményt olyan dózis egységekre osztjuk, melyek a hatóanyag megfelelő mennyiségét tartalmazzák. Az egységes dózisforma lehet valamely csomagolt
20 készítmény, mely csomag tartalmazhat különálló kapszulákat, porokat fiolákban vagy ampullákban és kenőcsökben, kapszulát, ostyát, tablettát, gélt vagy krémet magát. További megoldásként jelentheti ezen csomagolási formák bármelyikének meghatározott számát.

A hatóanyag mennyisége a készítmény egy dózisában változhat vagy az egyéni
25 alkalmazásnak és a hatóanyag hatásának megfelelően 1-100 mg-os tartományban.

A terápiás alkalmazásban bakteriális fertőzések kezelésére a vegyületeket a jelen találmány értelmében kezdetben körülbelül 3 mg-tól körülbelül 40 mg per kilogramm dózisban használjuk naponta. A dózisok azonban változhatnak a páciens állapotának és az
30 alkalmazott vegyületnek megfelelően. Egy bizonyos helyzetnek megfelelő dózis meghatározható úgy is, hogy az kevesebb legyen, mint az optimális dózis. A napi dózison

belül kis változtatások iktathatók be, amíg az optimális hatást elérjük és ha szükséges kis adagokban adhatjuk be a nap folyamán.

Annak érdekében, hogy a találmányt részletesen bemutassuk, az alábbiakban széles körűen leírjuk az I, II, III és IV képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárásokat. A jelen találmány szerinti I, II, III és IV képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható nem toxikus savaddíciós sóit szervesetlen és szerves savakkal - önmagukban ismert módszerekkel - képezhetjük

A jelen találmány oltalmi körébe tartozónak tekintjük a I, II, III és IV képletű vegyületek „prodrug”-jait is. Általában, az ilyen „prodrug”-ok ezen vegyületek olyan funkcionális származékai, melyek *in vivo* könnyen átalakulnak a meghatározott vegyületekké. A megfelelő „prodrug”-ok kiválasztásának és előállításának szokásos módszerei önmagukban ismertek.

A találmány oltalmi körébe tartoznak a találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói, az enantiomerek, diasztereomerek, N-oxidok, „prodrug”-ok, metabolitok gyógyászatilag elfogadható hordozókkal és tetszőleges segédanyagokkal kombinálva.

A találmány szerinti vegyületeket, azok előállítását, a vegyületek hatását, a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeket az alábbi részletes leírásban mutatjuk be:

25 A TALÁLMÁNY RÉSZLETES LEÍRÁSA

A jelen találmány szerinti vegyületek a következő ábrákon bemutatott reakciósorok szerint állíthatók elő.

30 Az áttekinthetőség kedvéért öt különböző V képletű amint ismertetünk, mint öt különböző központi elemet („core”),



(S)-N-[[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]amino]-3-azabicyclo-
[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolodinil]metil]acetamid („core” II);
(S)-N-[[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]aminometil]-3-azabicyclo-
[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid („core” III);

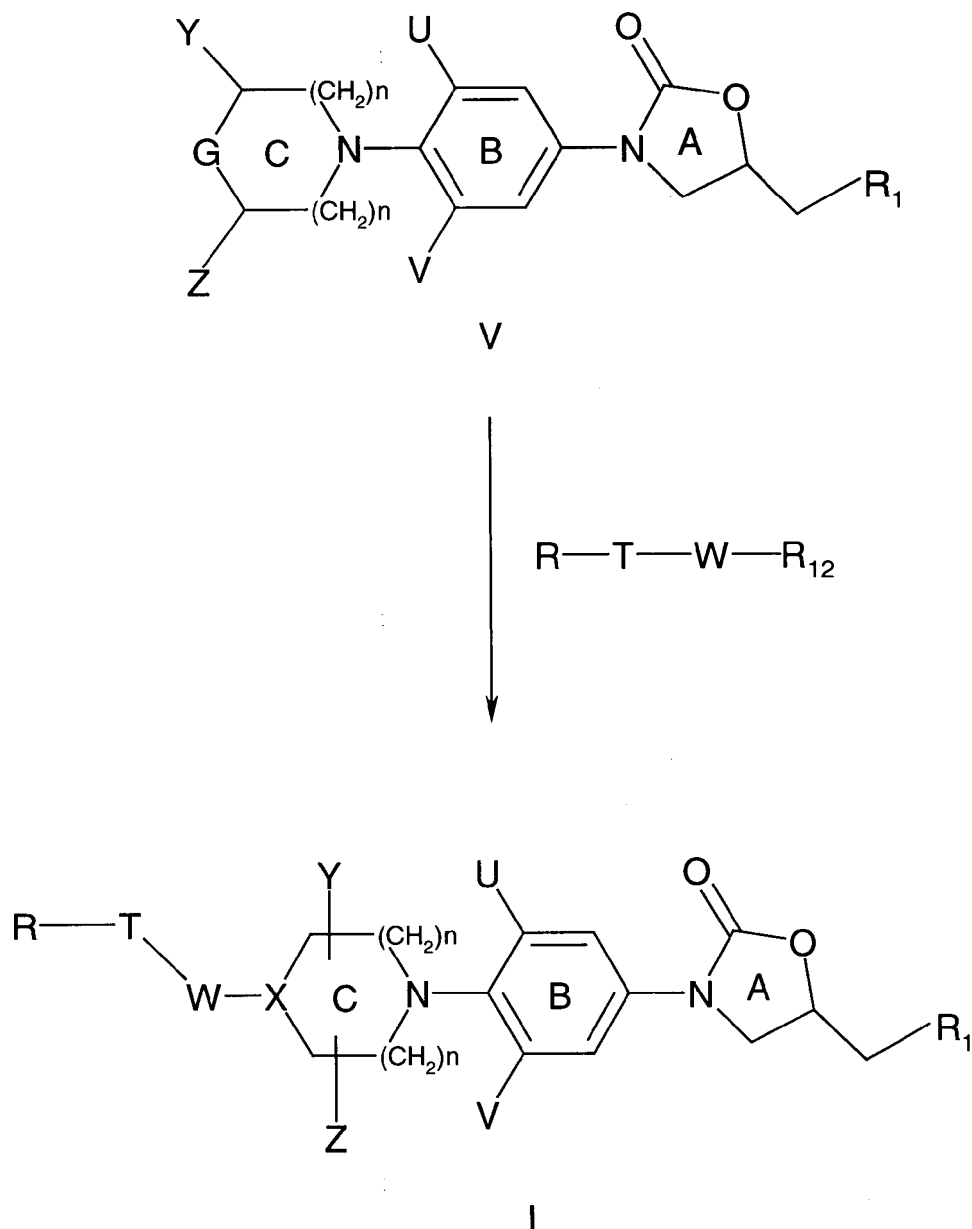
15 (S)-N-[[3-[3-[fluor-4-(N-1-homopiperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid („core” V),

Az analógok előállításához használt V képletű kulcs-intermedier aminokat kereskedelmi forgalomban lévő reagensekből állítottunk elő, ahol a V képletű aminokban G jelentése $-NH$, $-CH(NHR)$, $-CH-CH_2NHR$ csoport, ahol R jelentése hidrogén atom, etil-, metil-, izopropil-, acetil-, ciklopropil-, alkoxi-csoport, és U, V, Y és Z jelentése azonos a II képletnél megadottal. Néhány V képletű amin már ismert az irodalomból, ezeknél a referenciákat megadjuk, ha azonban először készültek el, vagy más módszerekkel vagy az ismert módszer egy másik változatával, akkor a kísérleti részben részletesen leírjuk.

A V képletű optikailag tiszta aminokat vagy a számos aszimmetrikus szintézis valamelyikével vagy a racém keverék rezolválásával – valamely megfelelő optikailag aktív savval, mint például dibenzoil-tartarát vagy 10-kámfor-szulfonsav, előállított só szelektív
5 kristályosításával, majd azt követően bázissal történő kezelésével – állíthatjuk elő.

A jelen találmány szerinti I általános képletű vegyületeket az I. Ábrán bemutatott reakcióval állíthatjuk elő:

I. ÁBRA



5

Az I ábrán a megfelelő szubsztituensekkel rendelkező heteroaromás csoportot a V képletű vegyületek C gyűrűjének nitrogén atomjára az alábbiakban leírt módszerek valamelyikével vihetjük be, hogy a I képletű vegyületet kapjuk, ahol R₁₂ jelentése valamely megfelelő távozó csoport, mely egy átlagos szakértő számára jól ismert, mint

például fluor, klór, bróm atom, vagy $-\text{SCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ vagy $-\text{OC}_6\text{H}_5$ csoport és mások, valamint G jelentése a V képletű aminokban $-\text{NH}$, $-\text{CH}(\text{NHR}_{13})$, $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{NHR}_{13}$ csoport, ahol R_{13} jelentése hidrogén atom, etil-, metil-, izopropil-, acetyl-, ciklopropil- vagy alkoxi-csoport és U, V, Y és Z jelentése az előzőekben a I képletnél megadottal.

5

A találmány értelmében, tehát, valamely V képletű amint egy R-T-W-R_{12} képletű heteroaromás vegyülettel reagáltatunk, ahol R, T és W jelentése azonos az előzőekben a I képletnél megadottal. Az olyan I képletű vegyületek előállítására, ahol W jelentése $-\text{CH}_2-$ csoport, a megfelelő aldehidet használhatjuk és a V képletű aminhoz a redukív aminálás módszerével kapcsoljuk..

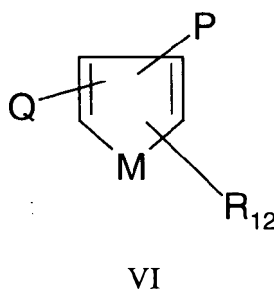
10

A fentiek alapján, az olyan I képletű vegyületek előállítására, ahol W jelentése $\text{C}=\text{O}$ csoport, a megfelelő savat használhatjuk és a V képletű amint aktív észteren keresztül acilezhetjük valamely kondenzációs szer, mint például 1,3-diciklohexil-karbodiimid (DCC) és 1-(3-dimetilamino-propil)3-etil-karbodiimid (EDC), jelenlétében. Más acilezési módszerek szintén alkalmazhatók.

15

Egy alternatív módon, azon vegyületek, amelyek karbonil-csoportot tartalmaznak, úgy is előállíthatók, hogy egy VI képletű heteroaromás vegyületet,

20



mint például N-metil-pirrol, reagáltatunk a V képletű intermediér aminnal, trifoszgén vagy foszgén jelenlétében. A karbonil-csoportokat úgy is kialakíthatjuk az olyan heteroaromás vegyület, mint a 3-bróm-tiofén és a V képletű amin között, hogy szén-monoxiddal reagáltatjuk katalizátor jelenlétében, mint például $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. Az olyan meghosszabított

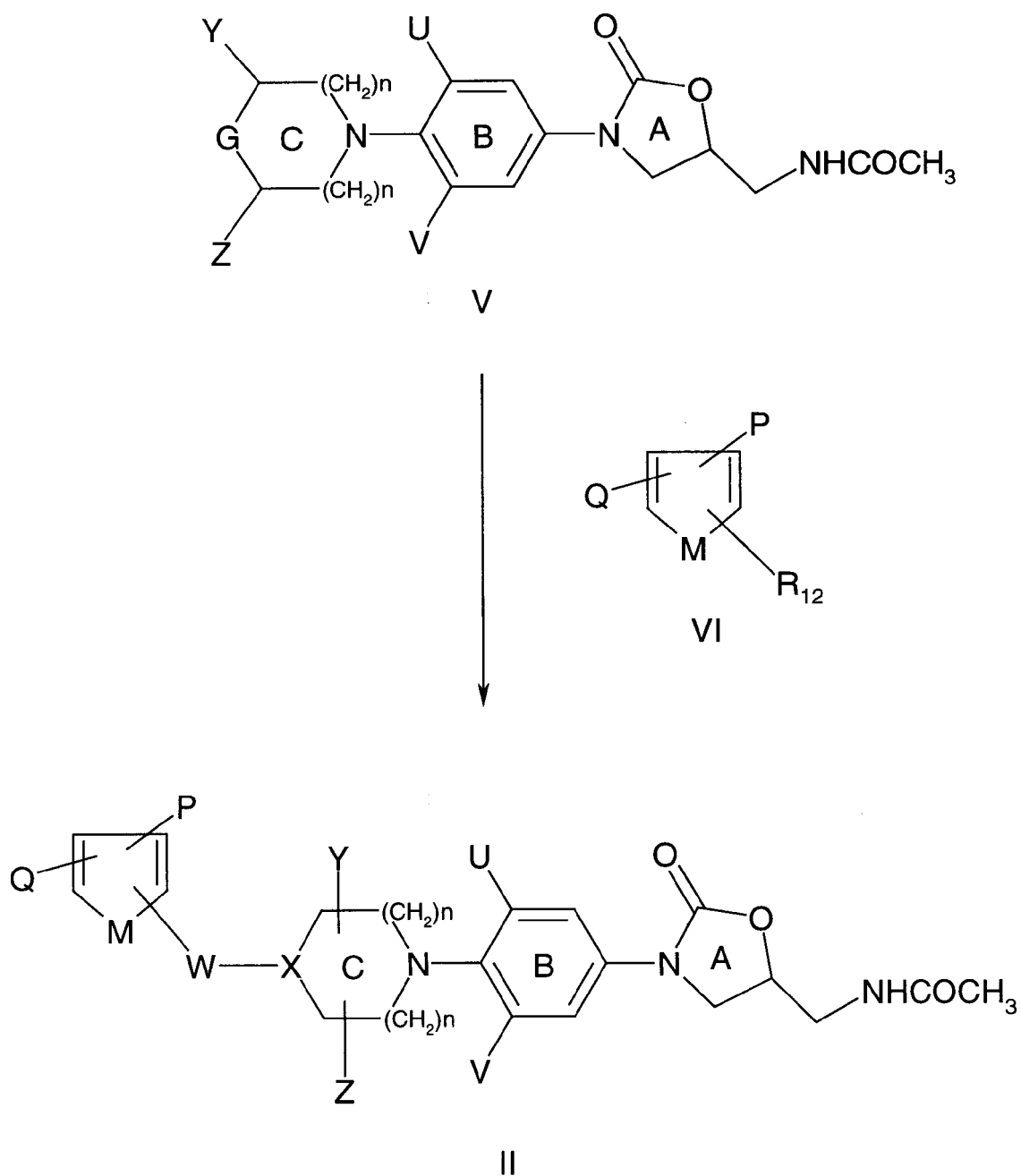
25

lácú pirrol-származékok, melyek dikarbonil-csoportot tartalmaznak, úgy állíthatók elő, hogy a V képletű amint oxalil-kloriddal reagáltatjuk.

5 A karbonil-csoportok redukciója, a szokásos redukáló szerek használata mellett, metilén-csoportok képződéséhez vezet.

Az olyan I képletű vegyületeket, ahol a heterociklus egy öttagú gyűrű, és amelyeket a II képlettel jellemezhetünk, az alábbiakban a II. Ábrán bemutatott A, B és C módszer szerint állíthatjuk elő:

II. ÁBRA



A Módszer:

A V képletű amint valamely VI képletű heteroaromás vegyülettel reagáltatjuk, amelyben R_{12} a korábbiakban az I. Ábránál megadott, megfelelő távozó-csoport. Q, P és M jelentése azonos a II képletnél megadottal.

5

A I képletű vegyületek előállításához a reakciót valamely alkalmas oldószer, mint például dimetil-formamid, dimetil-acetamid, etanol vagy etilén-glikol, felhasználásával hajtjuk végre, 70 °C és 180 °C közötti megfelelő hőmérsékleten. Valamely megfelelő bázis, mint például trietil-amin, diizopropil-amin, kálium-karbonát, nátrium-bikarbonát, jelenléte néhány esetben elősegíti a reakció hozamának növekedését.

10

B Módszer:

A V képletű intermedier amin redukív alkilezése valamely megfelelő VI képletű heterociklusos aldehiddel, mint például furaldehiddel (Q, P = H; M = O; R_{12} = CHO), ismert redukáló szerek, mint például nátrium-triacetoxi-borohidrid vagy nátrium-ciano-borohidrid, használata mellett egy átlagos szakértő számára jól ismert és azon II képletű termékeket szolgáltatja, ahol W = CH₂, mint ahogy azt a II. Ábra mutatja.

15

C Módszer:

A V képletű intermedier amin acilezése valamely VI képletű heterociklusos savval, mint például 2-furánsavval (Q, P = H; M = O; R_{12} = COOH), azon II képletű termékeket szolgáltatja, ahol W = CO, mint ahogy azt a II. Ábra mutatja és ahol U, V, Y, Z, X, W, M, P, Q és R_{12} jelentése azonos az előzőekben megadottal.

20

25

Az (S)-N-[[3-[-fluor-4[N-1-[4-(5-nitro-2-tienoil)]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid hidroklorid ezzel a módszerrel állítható elő.

Azok a vegyületek, amelyek karbonil-csoportot tartalmaznak, másképpen úgy is előállíthatók, hogy egy VI képletű heteroaromás vegyületet, mint például N-metil-pirrol, a V képletű intermedier aminnal reagáltatjuk trifoszgén vagy foszgén jelenlétében. A karbonil-csoportokat úgy is kialakíthatjuk az olyan heteroaromás vegyület, mint a 3-bróm-

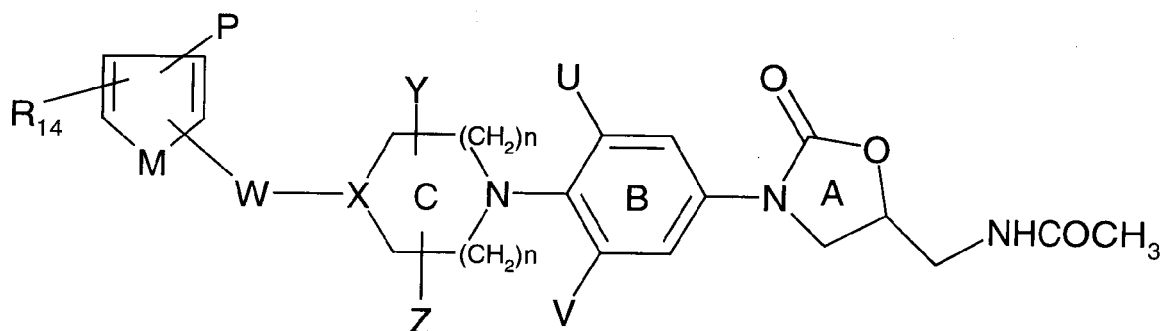
30

tiofén és a V képletű amin között, hogy szén-monoxiddal reagáltatjuk katalizátor jelenlétében, mint például $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. Az olyan meghosszabított láncú pirrol-származékok, melyek dikarbonil-csoportot tartalmaznak, úgy állíthatók elő, hogy a V képletű amint oxalil-kloriddal reagáltatjuk.

5

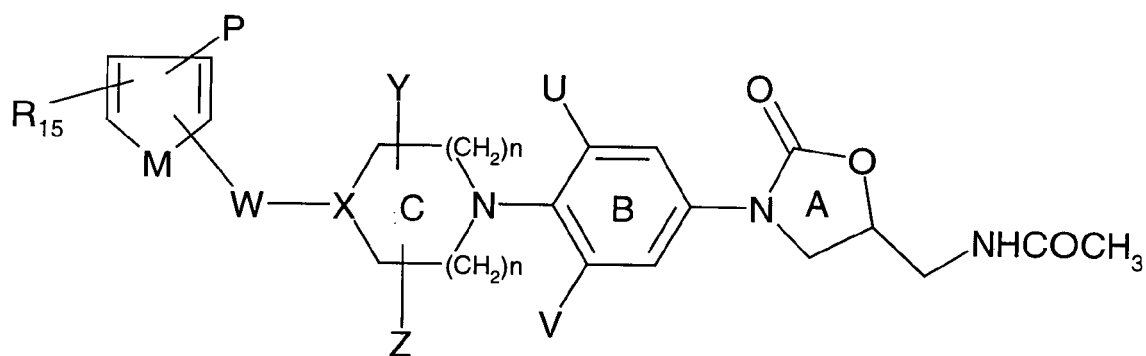
A karbonil-csoportok redukciója, a szokásos redukáló szerek használata mellett, metilén-csoportok képződéséhez vezet.

III. ÁBRA



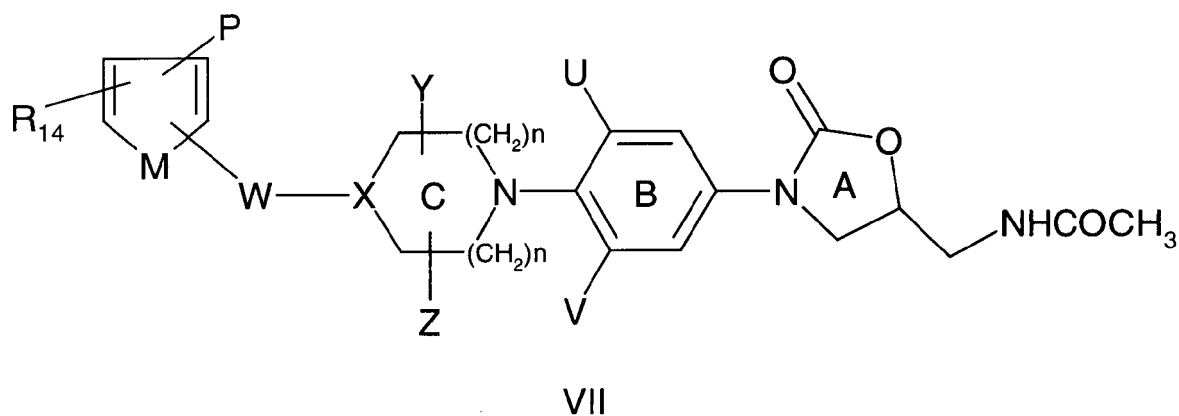
VII

1-5 LÉPÉS

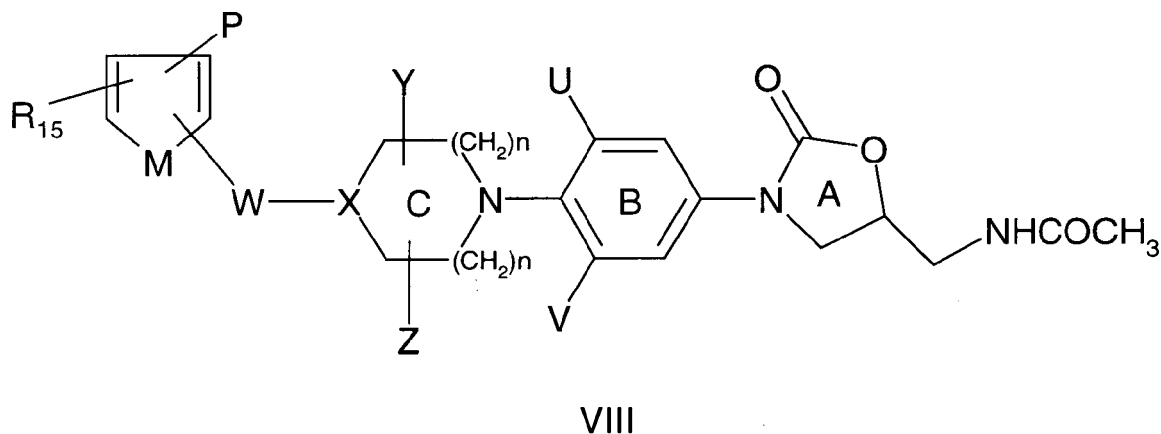


VIII

Az I. Ábra szerint előállított VII képletű vegyületek



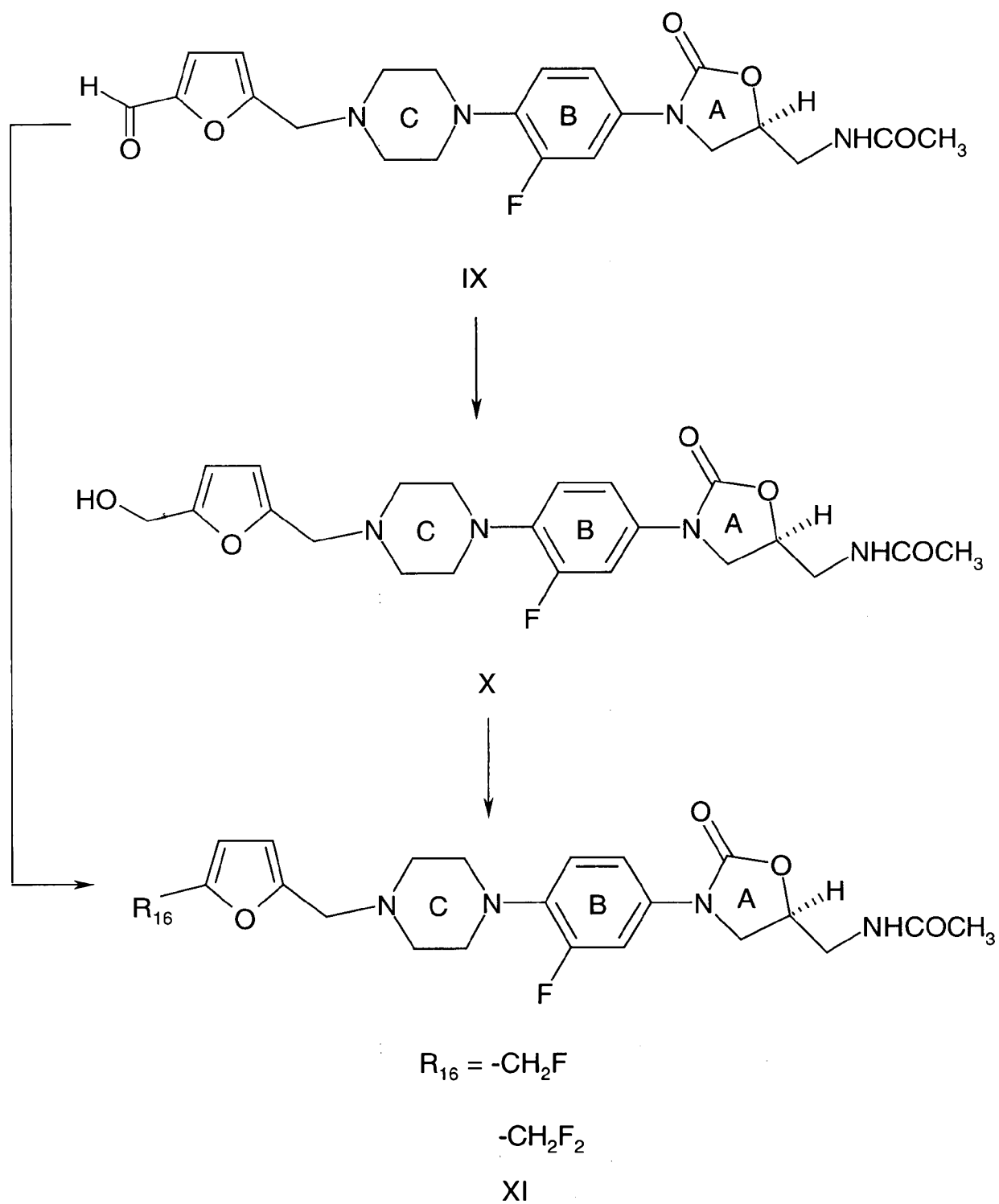
- 5 további származékok készítése során kiindulási anyagokként szolgáltak, ahogy azt a III. Ábra mutatja, ahol U, V, Y, Z, X, W, P, Q, n és M jelentése azonos az előzőekben megadottal. Az R₁₄ csoportot egytől öt lépésben a VIII képletű végtermékké alakíthatjuk



- 10 ahol U, V, Y, Z, n, X, W, P és M jelentése azonos az előzőekben megadottal, beleértve az átalakított R₁₅ csoportot. A legtöbb esetben a kiindulási vegyületekben R₁₄ csoport aldehid vagy keton csoport volt.

A következő vegyületeket példaként mutatjuk be a IIIA, IIIB és IIIC Ábrákon.

IIIA ÁBRA



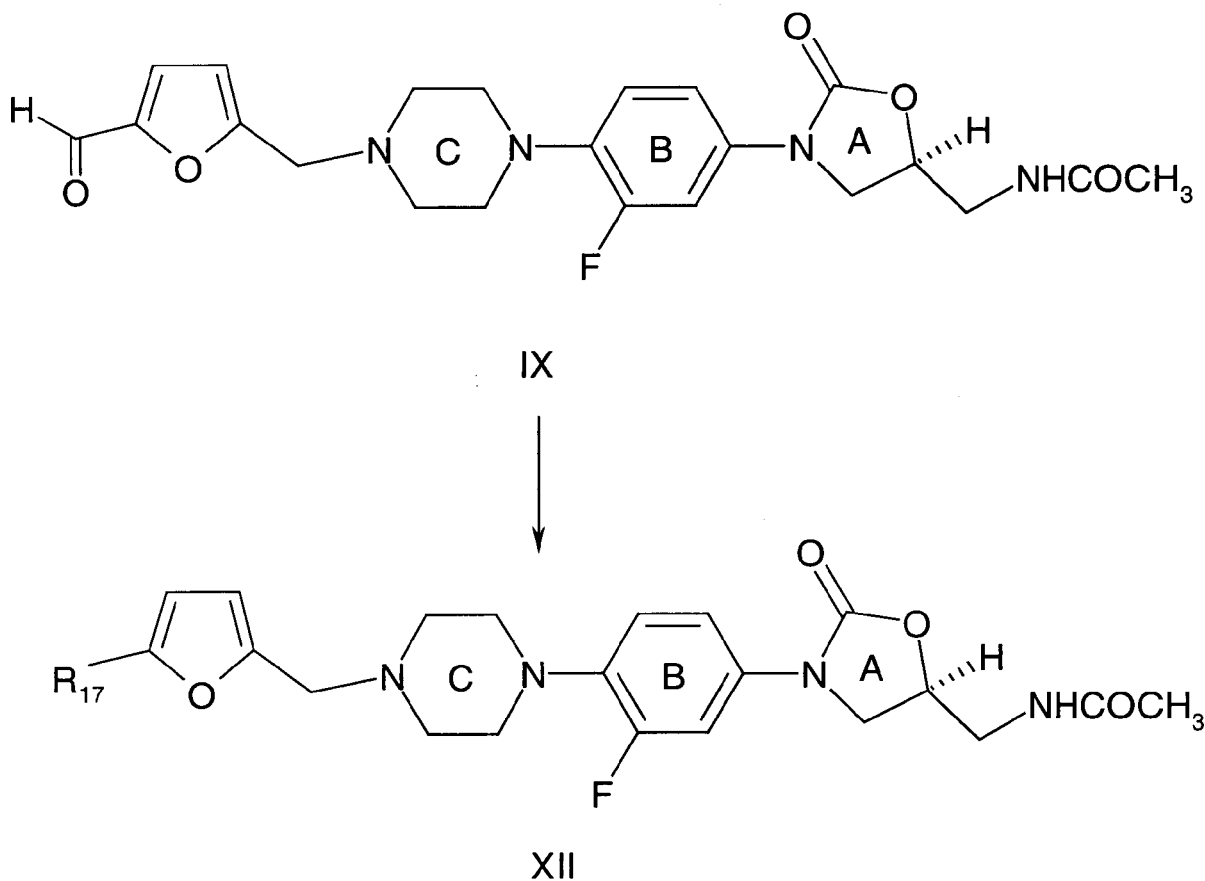
A X képlettel jellemezhető (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-{2-furil-[4-(5-hidroximetil)metil}}]piperazinil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot a IX képletű aldehid nátrium-borohidriddel történő redukciójával állítottuk elő.

5 A XI képletű ($R_{16} = -CH_2F$) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-{2-furil-[4-(5-fluor-metil)metil}}]piperazinil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot úgy állíthatjuk elő, hogy a X képletű (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-{2-furil-[4-(5-hidroximetil)metil}}]piperazinil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot dietilamino-kén-trifluoriddal reagáltatjuk.

10 A XI képletű ($R_{16} = -CH_2F_2$) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-{2-furil-[4-(5-difluor-metil)metil}}]piperazinil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot úgy állíthatjuk elő, hogy a IX képletű (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-[4-(5-formil)metil}}]piperazinil]fenil-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot dietilamino-kén-trifluoriddal reagáltatjuk, ahogy azt a IIIA. Ábra mutatja. .

15

IIIB ÁBRA



5

A IX képlettel jellemezhető (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-[4-(5-formil)metil]]piperazinil]fenil-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidot hidroxil-aminnal és hidrazin-hidrátal reagáltatjuk, így a XII képletű (ahol a képletben $R_{17} = -CH=N-OH$) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-aldoxim)metil]]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot és a XII képletű ($R_{17} = -CH=N-NH_2$) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-hidrazon)metil]]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot kapjuk.

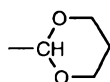
10

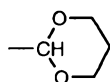
A XII képletű ($R_{17} =$) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-aldoxim(metil-4-(N-karboxi-amino-fenil-acetát)metil))]-piperazinil]fenil]-2-

oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot úgy állíthatjuk elő, hogy a XII képletű ($R_{17} = -CH=N-OH$) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-aldoxim)metil}]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidot izocianáttal reagáltatjuk.

- 5 A XII képletű ($R_{17} = -CN$) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-ciano)metil}]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot úgy állítottuk elő, hogy a XII képletű ($R_{17} = -CH=N-OH$) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-aldoxim)metil}]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot trifluormetán-szulfonsav-anhidriddel és trietil-aminnal reagáltattuk.

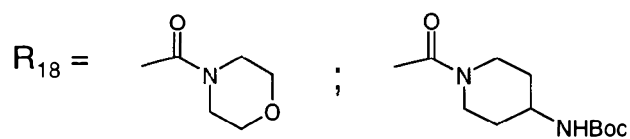
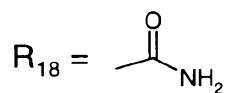
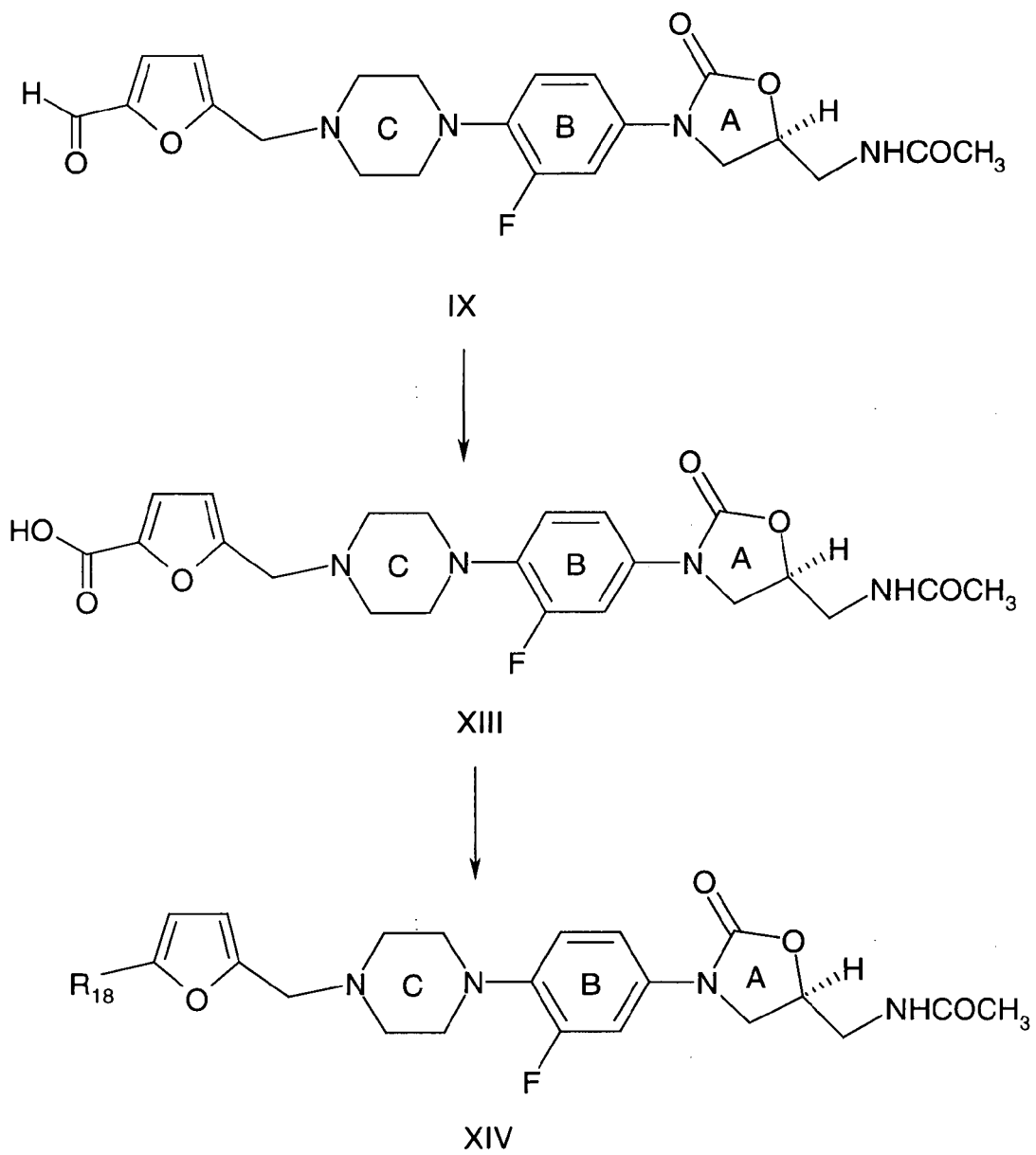
10



A XII képletű ($R_{17} =$ ) (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[5-(1,3-dioxán)-2-furilmetil]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidot úgy állítottuk elő, hogy a IX képletű (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-[4-(5-formil)metil}]piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidot 1,3-propán-diollal és BF_3 éteráttal reagáltattuk.

15

III C ÁBRA



A XIII képletű (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-karboxi)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot úgy állítottuk elő, hogy a IX képletű (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-[4-(5-formil)metil]}]piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot Ag_2O -val oxidáltuk.

5

A XIV képletű ($\text{R}_{18} = \text{NH}_2$) [[3-fluor-4-[N-1-[5-(formamido)-2-furilmetil]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot úgy állítottuk elő, hogy az (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-karboxietil)metil}]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot vizes ammóniával reagáltattuk.

10

A XIV képletű ($\text{R}_{18} = \text{NH-Boc}$) (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[5-(4-(terc-butoxi-karbonil)amino-piperidin)-2-furilmetil]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamidot úgy állítottuk elő, hogy a XIII képletű (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-karboxi)metil}]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot tionil-kloriddal és 4-(terc-butoxi-karbonil)amino-piperidinnel reagáltattuk.

15

A XIV képletű ($\text{R}_{18} = \text{morfolin}$) (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[5-(4-(morfolin-karbonil)-2-furilmetil]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamidot úgy állítottuk elő, hogy a XIII képletű (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-karboxi)metil}]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot morfolinnal reagáltattuk oxalil-klorid jelenlétében.

20

25

A végrehajtott kémiai átalakítások részleteit a kísérleti részben tárgyaljuk. A fenti szintetikus módszerekben, ahol specifikus savakat, bázisokat, oldószereket, katalizátorokat, oxidáló szereket, redukáló szereket és másokat említünk, nyilvánvaló, hogy egyéb savak, bázisok, oldószerek, katalizátorok, oxidáló szerek, redukáló szerek szintén alkalmazhatók.

A különböző variánsokban a redukció hőmérséklete és a reakció időtartama ugyancsak szükség szerint változtatható.

A találmány szerinti vegyületek különösen értékes képviselőit - melyek a fenti
5 említett reakciókkal előállíthatók - az alábbi listában mutatjuk be:

	Vegyület sorszáma	Kémiai név
10	1.	(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2-furoil)piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
	2.	(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-formil)metil}]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
	3.	(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-karboxietil)metil}]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
15	4.	(S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-(5-bróm-2-furoil)piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
	5.	(S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-(5-klórmetil-2-furoil)piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
20	6.	(S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-(5-nitro-2-furoil)piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
	7.	(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-(2-tienil)dikarbonil}]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
	8.	(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(3-furoil)piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamid
25	9.	(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-bróm)metil}]piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
	10.	(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(5-klór)metil}]piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
30	11.	(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2-furilmetil)]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

12. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2-tienilmetil)]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
13. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2-tienilacetil)]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 5 14. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(4-bróm)metil}]piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
15. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-nitro)metil}]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
16. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-nitro)metil}]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid hidroklorid
- 10 17. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-nitro)metil}]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid-citrát
18. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2-pirrolilmetil)]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 15 19. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(3-metil)metil}]piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
20. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(3-furilmetil)]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
21. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(5-metil)metil}]piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 20 22. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-pirrol-(1-metil)metil}]piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
23. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(5-nitro)metil}]piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 25 24. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-[2-furil-{5-(N-tiomorfolinil)-metil}]metil]]piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
25. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-[2-furil-{5-(N-morfolinil)metil}]metil]]-piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
26. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-acetiximetil)metil}]piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 30

27. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(5-bróm)metil}]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
28. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-(5-nitro-2-furilmetil)]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-diklóracetamid
- 5 29. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-(5-nitro-2-tienoil)]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid hidroklorid
30. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2',2'-difenil-2'-hidroxiacetyl)]piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
31. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-furoil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 10 32. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(3-furoil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
33. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-bróm-2-furoil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 15 34. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-tienilmetil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
35. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-furilmetil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
36. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-formil-2-furilmetil)-N-metil]amino-metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 20 37. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-karboxietil-2-furilmetil)-N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamid
38. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(2-tiofénacetyl)-N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 25 39. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-tienilmetil)-N-metil]amino-metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
40. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-furilmetil)-N-metil]amino-metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 30 41. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-furil-(5-formil)metil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

42. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-(3,5-difluor-benzoil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
43. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-(5-bróm-2-furoil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
- 5 44. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-(5-nitro-2-furoil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
45. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-3-furoil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
46. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-furoil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
- 10 47. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-2-tiofénacetil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
48. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-furilmetil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
- 15 49. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-3-furil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
50. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-furil-(5-nitro)metil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
51. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-tienil-(5-nitro)metil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
- 20 52. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-tienilmetil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
53. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-(5-metil-2-tienilmetil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
- 25 54. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-2-(5-bróm)tienilmetil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
55. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-formil)metil}]-homopiperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
56. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2-tienilacetil)]homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 30

57. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(5-nitro)metil}]-homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
58. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(3-furilmetil)]homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 5 59. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-[4-(5-difluormetil)metil}]-piperazinil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
60. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-aldoxim)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
61. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-aldoxim(metil-4-(N-karboxi-aminofenil-acetát)metil}]]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamid
- 10 62. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-hidrazon)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
63. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-{2-furil-[4-(5-hidroximetil)metil}]-piperazinil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 15 64. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-ciano)metil}]]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
65. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-karboxi)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
66. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[5-(1,3-dioxán)-2-furilmetil]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 20 67. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[5-(formamido)-2-furilmetil]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
68. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[5-(morfolin-1-karbonil)-2-furilmetil]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 25 69. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[5-(4-(terc-butoxi-karbonil)aminopiperidin)-2-furilmetil]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
70. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-{(Z)-2-metoxiimino-2-(2-furil)acetil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
71. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(2-tiofénacetil)-N-metil]amino-metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 30

72. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-formil-2-furilmetil)-N-metil]amino-
metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
73. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(3-tienoil)-N-metil]amino]-3-
azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 5 74. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-{2-furil-[4-(5-fluormetil)metil}]]piperazinil]-2-oxo-5-
oxazolidinil]metil]acetamid

Farmakológiai vizsgálatok

10

A találmány szerinti vegyületek közül többen jelentős antibakteriális hatással rendelkeznek, melyet „agar incorporation” módszerrel vizsgálhatunk. A találmány szerinti vegyületek köréből kiemelt vegyületekre a következő, az alábbi táblázatokban megadott, minimális inhibíciós koncentrációkat (MIC; $\mu\text{g/ml}$) kaptuk:

15

A RÖVIDÍTÉSEK MAGYARÁZATA:

1. *S. aureus* ATCC 25923 – *Staphylococcus aureus* ATCC 25923
- 20 2. MRSA 15187 – Methicillin Rezisztens *Staphylococcus aureus*
3. *Ent. faecalis* ATCC 29212 – *Enterococcus faecalis* ATCC 29212
4. *Ent. faecium* 6A – *Enterococcus faecium* 6A Van®, Cipro®
5. *Strep. pne.* ATCC 6303 – *Streptococcus pneumoniae* ATCC 6303
6. *Strep. pyog.* ATCC 19615 – *Streptococcus pyogenes*
- 25 7. *S. epidermidis* – *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228

1. TÁBLÁZAT: vegyületek és referens antibiotikumok MIC értékei fontos patogénekkal szemben

Vegyület sorszáma	<i>S. aureus</i> 25923	MRSA 15187	MRSA 562	MRSA 33	<i>E. faecalis</i> 29212	VRE 6A	<i>S. pyogenes</i> 19615	<i>S. pneum.</i> 6303	<i>S. pneum.</i> AB 34
02	1	2	1	2	8	8	8	4	8
14	4	2	2	2	2	2	2	4	4
60	2	2		2	8	16	4	8	8
66	2	2	2	2	16	16	8	8	8
12	8	8	8	8	8	8	4	8	8
62	2	2	1	2	8	8	8	8	8
61	8	8		8	8	8	8	8	8
15	2	2	2	2	2	1	1	1	2
01	2	2		4	2	2	1	2	1
27	2	2	2	2	2	4	1	2	0,5
16	2	4		4	2	4	0,5	1	1
17	2	2		2	2	4	1	2	1
71	8	8		8	8	8	4	4	2
04	2	2		2	2	1	2	1	1

05	16	4		4	8	8	4	4	4	4
06	1	0,5		0,5	1	1	2	2	2	2
10	8	4		4	8	4	1	4	4	8
23	8	8		8	8	8	1	8	8	8
33	4	4		4	4	4	0,5	8	4	4
73	8	8		8	8	8	1	4	4	8
72	8	4		4	8	8	0,25	4	4	4
32	8	8		8	8	8	1	4	4	4
08	2	1	1	1	1	1	1	2	4	4
07	2	2	2	2	2	2	0,5	2	2	2
34	1	1	1	1	1	1	2	4	4	4
71	4	4		4	4	4	2	4	4	4
29	0,25	<0,1	<0,1	<0,1	1	0,5	1	1	1	1
44	0,25	<0,1	<0,1	<0,1	0,25	<0,1	0,5	2	2	2
50	1	1	0,5	1	0,5	0,25	0,125	0,5	2	2
40	2	2	1	2	2	4	0,125	NG	2	2
51	2	1	1	1	4	4	0,5	NG	2	2
22	2	8	4	8	8	8	1	1	1	1

38	4	4	4	4	4	4	1	1	1
39	8	8	8	4	2	8	0,5	0,5	0,5
Linezolid	2	1	2	2	2	2	2	2	4
Vancomy-cin	1	0,5	0,5	0,5	4	>16	0,5	0,5	0,25

2. TÁBLÁZAT

Az *in vitro* aktivitás összefoglalója (MIC):

	Sor-szám	Vancomycin		Linezolid		Penicillin G		29. Vegyület		44. Vegyület	
		MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90
Baktérium											
Gram +	49	0,5	16	2	4	4	32	1	1	0,5	2
<i>S. aureus</i>	8	1	1	2	4	-	-	0,064	0,25	0,064	0,25
<i>E. faecalis</i>	7	16	16	4	16	-	-	1	1	0,064	0,25
<i>S. pneumoniae</i>	19	0,5	0,5	0,5	2	4	32	1	1	1	2

	15. Vegyület		06. Vegyület		50. Vegyület		40. Vegyület	
	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90
Baktérium								
Gram +	1	2	1	21	1	2	1	2
<i>S. aureus</i>	2	2	1	1	1	2	2	4
<i>E. faecalis</i>	2	2	1	1	0,5	1	2	4
<i>S. pneumoniae</i>	2	4	2	2	1	2	1	1

3. TÁBLÁZAT

Az in vitro aktivitás geometriai átlaga (MIC):

	Vancomycin	Linezolid	Penicillin G	44. Vegyület
Gram +	0,93	1,25	0,76	0,31
<i>S. aureus</i>	1	2,38	-	0,11
<i>E. faecalis</i>	9,75	4	-	0,11
<i>S. pneumoniae</i>	0,39	0,60	2,16	0,96

	15. Vegyület	06. Vegyület	50. Vegyület	40. Vegyület
Gram +	1,08	0,79	0,72	0,93
<i>S. aureus</i>	1,63	0,74	1	1,83
<i>E. faecalis</i>	1,6	0,92	0,42	2,38
<i>S. pneumoniae</i>	1,04	1,27	1,41	0,71

4. TÁBLÁZAT

Az MIC-ben bekövetkező változások különböző feltételek mellett

Vegyület sorszáma	Agar MIC	Táptalaj MIC	
		Normál MH táptalaj	+ 50% Juh szérum
16	2	2	2
08	1	2	4
29	<0,1	0,25	0,5
44	<0,1	<0,1	0,25
Linezolid	2	1	2
Vancomycin	1	1	1

5. TÁBLÁZAT

A Linezolidnak 30 %-os protein kötődése van

In vitro és *in vivo* hatás MRSA 562 ellen

RBx	MIC (µg/ml)	ED ₅₀ (mg/testúly kg) PO
Vancomycin	0,5	8,84 (IV)
Linezolid	2	4,56
67	2	>25
15	2	4,33
04	-	>25
06	1	>25
08	1	25
71	4	>25
29	<0,1	>25
44	<0,1	>25
50	0,5	
07	2	>25

A vegyületek *in vitro* antibakteriális aktivitását „agar incorporation” módszerrel (lásd: NCCLS M 7 és M 100-S8 dokumentumok) igazoltuk. A módszer röviden annyit jelent, hogy a vegyületeket DMSO-ban oldottuk és a vegyületek kétszeres hígítását Mueller Hilton agar-ba foglaltuk megszilárdulás előtt. Inokulomot készítettünk úgy, hogy

5 4-5 kolóniát szuszpendáltunk 5 ml normál fiziológiás só oldatba és a turbiditást 0,5-re állítottuk a Macfarland turbiditás standard táblázatok szerint ($1,5 \times 10^8$ CFU/ ml), megfelelő hígítások után 10^4 CFU/folt-ot vittünk a száraz tálca felületére és 18 órán át inkubáltuk (24 órán át az MRSN vizsgálatokhoz). Azt a koncentrációt, amelynél a beoltott kultúra nem mutatott növekedést vettük MIC értéknek. Megfelelő ATCC standard

10 törzseket vizsgáltunk párhuzamosan és az eredményeket csak akkor rögzítettük, ha az MIC értékek a standard antibiotikumokkal szemben elfogadható határon belül voltak.

A jelen találmány szerinti I képletű vegyületek az I. Ábrán bemutatott módszer szerint állíthatók elő. Az analógok előállításához használt V képletű kulcs-intermedier

15 aminokat az alábbiakban ismertetett szintetikus eljárásokkal kereskedelmi forgalomban kapható reagensekből állítottuk elő. A I képletű vegyületeket az A, B vagy C módszerek valamelyikével állítottuk elő.

Az irodalomból már ismert aminok referenciáit megadjuk, amennyiben más

20 módszerekkel állítottuk elő azokat, akkor azt részletesen leírjuk.

Főleg öt különböző V képletű amint azonosítottunk, mint öt különböző központi elemet („core”),

nevezetesen

25

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamid („core” I);

(S)-N-[[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]amino]-3-azabicyclo-[3.1.0]hexán]benzil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid („core” II);

30

(S)-N-[[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-furilmetil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo-[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid („core” III);

(S)-N-[[3-{[4-[4-N-metilamino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid („core” IV); és
(S)-N-[[3-[3-[fluor-4-(N-1-homopiperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid („core” V),

5

melyeket az alábbi példákban mutatunk be.

A legtöbb vegyületet NMR és IR spektrumaikkal jellemezzük és kromatográfiásan tisztítottuk. A nyers termékek oszlopkromatográfiásan tisztíthatók, szilikagél (100-200
10 vagy 60-120 mesh szemcseméretű) használtunk állófázisként.

Az alábbi példák szemléltetik az általános szintetikus eljárásokat, valamint az előnyös vegyületek előállítására szolgáló specifikus szintéziseket. Az alábbiakban megadott példák a találmány részletes bemutatására szolgálnak, de nem korlátozzák a
15 találmány oltalmi körét.

1. PÉLDA

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(N-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid („core”

20

I) analógok

A megfelelően szubsztituált heteroaromás csoportot a I képletű vegyületek C gyűrűjének nitrogén atomjára a következőkben leírt módszerek valamelyikével lehet bevezetni:

25

A Módszer:

Általános eljárás:

Az eljárás értelménem az V képletű amint a VI képletű azon heteroaromás vegyülettel reagáltatjuk, mely a megfelelő R₁₂ szubsztituenseket tartalmazza, úgymint –

30

CH₂R₁₃, -COR₁₃ vagy -CH(CH₃)R₁₃, ahol R₁₃ jelentése valamely megfelelő

távozó csoport, mely egy átlagos szakértő számára jól ismert, mint például fluor, klór vagy bróm atom, -SCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃ vagy -OC₆H₅ csoport vagy más csoport.

A reakciót valamely alkalmas oldószerben, mint például dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, etanol vagy etilén-glikolban, -78 °C és 180 °C közötti megfelelő hőmérsékleten hajtjuk végre, így a II képletű vegyületet kapjuk. Valamely megfelelő bázis, mint például trietil-amin, diizopropil-amin, kálium-karbonát, nátrium-bikarbonát jelenléte néhány esetben elősegíti a reakció hozamának növekedését.

A következő vegyületeket állítottuk elő ezzel a módszerrel:

1. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-furoil)piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

1,2 g (3,57 mmol) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot, melyet az 5 700 799 számú USA-beli szabadalomban megadott módszer szerint állítunk elő, 35 ml vízmentes dimetil-formamidban oldunk. Hozzáadunk 2,47 g (17,87 mmol) kálium-karbonátot és 0,56 g (10,68 mmol) furoil-kloridot, majd a reakcióelegyet 25 °C-on kevertetjük 5 órán át. A reakció lefutását VRK-sal követjük, egy gyorsabban mozgó folt megjelenését észleljük. Az oldószert lepároljuk, a maradékot diklór-metánban oldjuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és az oldószert lepároljuk. A maradékot éterrel kezeljük és szűrjük, így 800 mg cím szerinti terméket kapunk, fehér kristályos anyagként. Op.: 225,5-226,5 °C.

¹H NMR: δ ppm (CDCl₃): 7,50-7,44 (m, 2H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,50 (bs, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,05-3,19 (m, 9H), 3,09 (bs, 4H), 2,02 (s, 3H).

2. számú vegyület : (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-furil-(5-formil)-metil]]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidból és 5-klórmetil-2-furfuraldehidből.

5 **3. számú vegyület:** (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-karboxietil)-metil]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamid

A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidból és etil-5-(klórmetil)-2-
10 furán-karboxilátból.

4. számú vegyület: (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-(5-bróm-2-furoil)piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

15 A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidból és 5-bróm-2-furoil-kloridból.

5. számú vegyület: (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-(5-klórmetil-2-furoil)piperazinil]-fenil]-2-
20 oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidból és 5-klórmetil-2-furoil-kloridból.

25 **6. számú vegyület:** (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-(5-nitro-2-furoil)]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidból és 5-nitro-2-furoil-kloridból.

30

7. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-(2-tienil)-dikarbonil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

5 A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidból és 2-tiofén-glioxilil-kloridból.

¹H NMR: δ ppm (CDCl₃): 7,84 (m, 2H, Ar-H), 7,47 (dd, 1H, Ar-H), 7,2 (m, 1H, Ar-H), 7,07 (d, 1H, Ar-H), 6,92 (t, 1H, Ar-H), 5,98 (t, 1H, NH), 4,76 (m, 1H, CH), 4,0 (t, 1H, CH), 3,5-3,95 (m, 7H, CH₂), 3,15 (m, 2H, CH₂), 3,06 (m, 2H, CH₂), 2,02 (s, 3H, CH₃).

8. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-(3-furoil)]piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

15 A cím szerinti vegyületet az A./módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidból és 3-furoil-kloridból.

¹H NMR: δ ppm (CDCl₃): 8,06 (s, 1H, Ar-H), 7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,09 (d, 1H, Ar-H), 6,76 (t, 1H, Ar-H), 6,57 (s, 1H, Ar-H), 6,03 (br. s, 1H, NH), 4,77 (m, 1H, CH), 4,2-3,5 (m, 8H, CH₂), 3,06 (m, 4H, CH₂), 2,02 (s, 3H, CH₃).

9. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-bróm)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

25 A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidból és 5-bróm-2-klórmetil-furánból.

¹H NMR: δ ppm (CDCl₃): 7,47 (d, 1H, Ar-H), 7,06 (d, 1H, Ar-H), 6,91 (t, 1H, Ar-H), 6,47 (d, 1H, Ar-H), 6,32 (d, 1H, Ar-H), 5,98 (t, 1H, NH), 4,76 (m, 1H, CH), 4,02 (t, 1H, CH), 3,4-3,85 (m, 9H, CH₂), 3,07 (m, 4H, CH₂), 2,02 (s, 3H, CH₃).

5 **10. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-tienil-(5-klór)metil]]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid**

A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidból és 5-klór-2-klórmetil-
10 tiofénből.

¹H NMR: δ ppm (CDCl₃): 7,42 (dd, 1H, Ar-H), 7,05 (dd, 1H, Ar-H), 6,92 (t, 1H, Ar-H), 6,74 (d, 2H, Ar-H), 6,00 (m, 1H, CH), 4,74 (m, 1H, CH), 4,01 (t, 1H, CH), 3,3-3,8 (m, 5H, CH₂), 3,08 (m, 4H, CH₂), 2,66 (m, 4H, CH₂), 2,01 (s, 3H, CH₃).

15

11. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-furilmetil)]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidból és 2-klórmetil-furánból.
20

¹H NMR: δ ppm (CDCl₃): 7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,07 (d, 1H, Ar-H), 6,91 (t, 1H, Ar-H), 6,51 (d, 1H, Ar-H), 6,4 (d, 1H, Ar-H), 6,1 (t, 1H, NH), 4,75 (m, 1H, CH), 4,1-3,25 (m, 10H, CH₂), 3,06 (m, 4H, CH₂), 2,03 (s, 3H, CH₃).

25

12. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-tienilmetil)]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidból és 2-klórmetil-tiofénből.
30

^1H NMR: δ ppm (CDCl_3): 7,4 (m, 1H, Ar-H), 6,94 (m, 5H, Ar-H), 6,08 (t, 1H, NH), 4,71 (m, 1H, CH), 4,1-3,4 (m, 6H, CH_2), 3,08 (m, 4H, CH_2), 2,73 (m, 4H, CH_2), 1,98 (s, 3H, CH_3).

5 **13. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-tienilacetyl)]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid**

A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidból és 2-tiofén-acetyl-
10 kloridból.

^1H NMR: δ ppm (CDCl_3): 7,45 (dd, 1H, Ar-H), 7,23 (d, 1H, Ar-H), 7,07 (d, 1H, Ar-H), 6,96 (m, 3H, Ar-H), 6,05 (t, 1H, CH), 4,7 (m, 1H, CH), 4,1-2,75 (m, 10H, CH_2), 3,01 (m, 4H, CH_2), 2,03 (s, 3H, CH_3).

15

14. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(4-bróm)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet az A./módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidból és 4-bróm-2-klórmetyl-
20 tiofénből.

^1H NMR: δ ppm (CDCl_3): 7,44 (dd, 1H, Ar-H), 7,2-6,8 (m, 4H, Ar-H), 5,98 (t, 1H, Ar-H), 4,76 (m, 1H, CH), 4,02 (t, 1H, CH), 3,85-3,35 (m, 5H, CH_2), 3,1 (m, 4H, CH_2),
25 2,69 (m, 4H, CH_2), 2,03 (s, 3H, CH_3).

B Módszer:

15. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-nitro)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

5

Egy 100 ml-es gömblombikban 770 mg (2,29 mmol) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid 40 ml diklór-metánnal vagy THF-al készült szuszpenziójához 4Å-ös molekulaszitát, majd azt követően 420 mg (2,98 mmol) 5-nitro-furfuralt adunk. A reakcióelegyet 25 °C-on kevertetjük 1,5 órán át. Ezután 1,93 g (9,10 mmol) nátrium-triacetoxi-borohidridet adunk hozzá, majd a reakcióelegyet 25 °C-on kevertetjük éjszakán át. A reakcióelegy VRK-ja a piperazin származékhoz képest egy gyorsabban mozgó folt megjelenését mutatta. A reakcióelegyet Büchner tölcséren szűrjük, diklór-metánnal mossuk. A szűrletet vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és az oldószert lepároljuk. A kapott nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk 2% metanolt tartalmazó kloroformot használva eluensként.

15

Így 417 mg cím szerinti terméket kapunk. Op.: 104-105 °C.

20

¹H NMR: δ ppm (CDCl₃): 7,48 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,07 (bs, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,07 (t, 1H), 3,69-3,53 (m, 5H), 3,16 (bs, 4H), 2,78 (bs, 4H), 2,07 (s, 3H).

16. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-nitro)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid hidroklorid só

25

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-nitro)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid hidroklorid só

30

365 mg (0,75 mmol) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-nitro)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid 7 ml absz. etanollal készült oldatához 0,3 ml 2,6 N sósavas etanolt (0,75 mmol) adunk 5 °C-on. A reakcióelegyet 5-10 °C közötti hőmérsékleten kevertetjük 2 órán át. VRK szerint nem történik változás.

Az oldószert lepároljuk, a maradékot diklór-metánnal kezeljük és a kapott szilárd anyagot metanol – izopropanol keverékéből átkristályosítjuk. Így 111 mg cím szerinti terméket kapunk, mely HPLC szerint 97%-os tisztaságú. MS: 461,8 ($M+H^+$), 483,9 ($M+Na^+$).

17. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-furil-(5-nitro)metil])-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid citrát só

A 15. vegyület citrát sóját a 16. vegyületnél leírt módszer szerint állítjuk elő úgy, hogy ekvivalens mennyiségű citromsavat használunk.

18. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-pirrolilmetil)]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet a B./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból és 2-pirrol-karboxaldehidből.

1H NMR: δ ppm ($CDCl_3$): 8,76 (br. s, 1H, NH), 7,38 (d, 1H, Ar-H), 7,04 (d, 1H, Ar-H), 6,91 (t, 1H, Ar-H), 6,77 (s, 1H, Ar-H), 6,11 (m, 3H, Ar-H, NH), 4,75 (m, 1H, CH), 4,0 (t, 1H, CH), 3,8-3,35 (m, 5H, CH_2), 3,08 (m, 4H, CH_2), 2,65 (m, 4H, CH_2), 2,01 (s, 3H, CH_3).

19. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-tienil(3-metil)metil)]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet a B./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból és 3-metil-2-tiofénkarboxaldehidből.

^1H NMR: δ ppm (CDCl_3): 7,4 (d, 1H, Ar-H), 7,15 (d, 1H, Ar-H), 7,03 (d, 1H, Ar-H), 6,92 (t, 1H, Ar-H), 6,79 (d, 1H, Ar-H), 6,07 (t, 1H, NH), 4,75 (m, 1H, CH), 3,98 (t, 1H, CH), 3,95-3,55 (m, 6H, CH_2), 3,09 (m, 4H, CH_2), 2,69 (m, 3H, CH_2), 2,22 (s, 3H, CH_3), 2,01 (s, 3H, CH_3).

5

20. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-(3-furilmetil)]-piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

10

A cím szerinti vegyületet a B./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból és 3-pirrol-karboxaldehidből.

^1H NMR: δ ppm (CDCl_3): 7,42 (m, 3H, Ar-H), 7,04 (d, 1H, Ar-H), 6,92 (t, 1H, Ar-H), 6,43 (s, 1H, Ar-H), 6,0 (t, 1H, NH), 4,75 (m, 1H, CH), 4,01 (t, 1H, CH), 3,8-3,5 (m, 3H, CH_2), 3,47 (s, 2H, CH_2), 3,1 (m, 4H, CH_2), 2,66 (m, 4H, CH_2), 2,01 (s, 3H, CH_3).

15

21. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(5-metil)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

20

A cím szerinti vegyületet a B./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból és 5-metil-2-tiofén-karboxaldehidből.

^1H NMR: δ ppm (CDCl_3): 7,4 (dd, 1H, Ar-H), 7,03 (d, 1H, Ar-H), 6,92 (t, 1H, Ar-H), 6,71 (d, 1H, Ar-H), 6,58 (d, 1H, Ar-H), 6,08 (t, 1H, NH), 4,75 (m, 1H, CH), 3,98 (t, 1H, CH), 3,8-3,5 (m, 5H, CH_2), 3,07 (m, 4H, CH_2), 2,65 (m, 4H, CH_2), 2,45 (s, 3H, CH_3), 2,01 (s, 3H, CH_3).

25

22. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-pirrol-(1-metil)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

30

A cím szerinti vegyületet a B./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból és N-metil-2-pirrol-karboxaldehidből.

5

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,36 (d, 1H, Ar-H), 7,04 (d, 1H, Ar-H), 6,9 (t, 1H, Ar-H), 6,6 (s, 1H, Ar-H), 6,02 (s, 3H, Ar-H, NH), 4,73 (m, 1H, CH), 4,0 (t, 1H, CH), 3,8-3,5 (m, 6H, CH₂), 3,49 (s, 2H, CH₂), 3,02 (m, 4H, CH₂), 2,58 (m, 4H, CH₂), 2,01 (s, 3H, CH₃).

10 **23. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(5-nitro)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid**

A cím szerinti vegyületet a B./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból és 5-nitro-2-tiofén-karboxaldehidből.

15

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,80 (d, 1H, Ar-H), 7,45 (dd, 1H, Ar-H), 7,05 (d, 1H, Ar-H), 6,91 (m, 2H, Ar-H), 6,07 (t, 1H, NH), 4,76 (m, 1H, CH), 4,2-3,5 (m, 6H, CH₂), 3,11 (m, 4H, CH₂), 2,73 (m, 4H, CH₂), 2,01 (s, 3H, CH₃).

20

24. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-[2-furil-{5-(N-tiomorfolinil)-metil}metil]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamid

A cím szerinti vegyületet a B Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból és 5-(N-tiomorfolinil-metil)-2-furán-karboxaldehidből.

25

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,45 (d, 1H, Ar-H), 7,05 (d, 1H, Ar-H), 6,9 (t, 1H, Ar-H), 6,18 (d, 2H, Ar-H), 6,09 (m, 1H, NH), 4,76 (m, 1H, CH), 4,02 (t, 1H, CH), 3,9-3,35 (m, 7H, CH₂), 3,12 (m, 4H, CH₂), 2,75 (m, 1H, CH₂), 2,02 (s, 3H, CH₃).

30

25. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-[2-furil-(5-(N-morfolinil)-metil]metil]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamid

A cím szerinti vegyületet a B./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból és 5-(N-morfolinil-metil)-2-furán-karboxaldehidből.

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,5-6,3 (m, 3H, Ar-H), 6,19 (d, 2H, Ar-H), 5,9 (m, 1H, NH), 4,7 (m, 1H, CH), 4,00 (t, 1H, CH), 3,8-3,3 (m, 10H, CH₂), 3,09 (m, 4H, CH₂), 2,69 (m, 4H, CH₂), 2,49 (m, 4H, CH₂), 2,01 (s, 3H, CH₃).

26. számú vegyület: (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-acetoximetil)metil}]]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamid

A cím szerinti vegyületet a B./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból és 5-(acetoximetil)-2-furán-karboxaldehidből.

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,42 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,22 (bs, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,02 (bs, 4H, CH₂), 3,74 (t, 1H), 3,75-3,6 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,10 (bs, 4H), 2,70 (bs 4H), 2,06 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

27. számú vegyület: (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(5-bróm)metil}]]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet a B./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból és 5-bróm-2-tiofén-karboxaldehidből.

^1H NMR: δ ppm (CDCl_3): 7,42 (dd, 1H, Ar-H), 7,04 (d, 1H, Ar-H), 6,88 (m, 2H, Ar-H), 6,69 (d, 1H, Ar-H), 6,00 (t, 1H, NH), 4,76 (m, 1H, CH), 4,01 (t, 1H, CH), 3,8-3,4 (m, 5H, CH_2), 3,07 (m, 4H, CH_2), 2,67 (m, 4H, CH_2).

5 **28. számú vegyület: (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-(5-nitro-2-furilmetil)-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid**

A cím szerinti vegyületet a B./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból és 5-nitro-2-furán-
10 karboxaldehydből.

^1H NMR: δ ppm (CDCl_3): 7,41-6,51 (m, 6H), 5,96 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,06 (t, 1H), 3,77-3,66 (m, 5H), 3,11-2,71 (m, 8H).

15 C./ módszer:

29. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-(5-nitro-2-tienoil)]piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid- hidroklorid

20 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]-acetamid (1,14 mmol) 10 ml DMF-dal készült oldatát 5 °C-ra hűtjük, majd 0,16 g (0,95 mmol) 5-nitro-2-tiofén-karbonsavat, 0,12 g (1,14 mmol) N-metil-morfolint és 0,17 g (1 mmol) 1-hidroxi-benzotriazolt adunk hozzá és a reakcióelegyet 15 percig kevertetjük. Ezután 0,18 g (0,95 mmol) 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilkarbodiimid hidrokloridot adunk hozzá és a
25 reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Majd a reakcióelegyet 25 ml vízzel hígítjuk és 3 x 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített só oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (3 % MeOH/ CHCl_3), így 0,19 g terméket kapunk. Ezt a terméket 5 ml diklór-metánban oldjuk és 5 °C-ra hűtjük, 1 ml telített sósavas
30 etanolt adunk hozzá és 15 percig kevertetjük. Az elegyet bepároljuk, étert párolunk le róla és vákuumban megszáritjuk. Így 0,19 g cím szerinti terméket kapunk.

¹H NMR: δppm (DMSO): 8,2 (t, 1H, Ar-H), 8,1 (m, 1H, Ar-H), 7,5 (m, 2H, Ar-H), 7,17 (d, 1H, Ar-H), 7,09 (t, 1H, Ar-H), 4,7 (m, 1H, CH), 4,08 (t, 1H, CH), 3,73 (m, 6H, CH₂), 3,05 (m, 5H, CH₂), 1,83 (m, 3H, CH₃).

5

30. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-(2',2'-difenil-2'-hidroxi-acetil)]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet a C./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból és 2,2-difenil-2-hidroxi-ecetsavból.

10

2. PÉLDA

15 (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1α,5α,6α)-6-[N-metil]amino]-3-aza-biciklo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid („core” II) analógok

A megfelelően szubsztituált heteroaromás csoportot a I képletű vegyületek C gyűrűjének nitrogén atomjára a következőkben leírt módszerek valamelyikével lehet bevezetni:

20

A./ módszer:

Az általános eljárás azonos a korábban leírttal (A./ módszer). az eltérés csak annyi, hogy itt a V képletű aminként, az (S)-N-[[3-[3-fluor-[4-[3-(1α,5α,6α)-6-[N-metil]amino]-3-aza-biciklo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot („core” II) használjuk.

25

31. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-fluor-[4-[3-(1α,5α,6α)-6-[N-metil]amino]-3-aza-biciklo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamid

30

(S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid („core” II) előállítása

(a) 3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]nitrobenzol előállítása

7,0 g (35,35 mmol) (1 α ,5 α ,6 α)-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexánt oldunk 50 ml acetonitrilben és 4,5606 g (35,35 mmol) diizopropil-etilamint, majd azt követően 5,6212 g (35,35 mmol) 3,4-difluor-nitrobenzolt adunk hozzá és 70 °C-on melegítjük 4 órán át. A reakció lejártszódását VRK-san (eluens: CHCl₃:MeOH = 9:1) követjük a kiindulási anyag teljes elreagálásáig. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, vízzel kezeljük, szűrjük, hexánnal mossuk és szárítjuk. Így 10 g cím szerinti terméket kapunk.

¹H NMR: δ ppm (CDCl₃): 7,94-6,50 (m, 3H), 4,80 (s, 1H), 3,95-3,63 (m, 4H), 2,43 (s, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

(b) 3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]nitrobenzol előállítása

10 g (29 mmol) 3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]nitrobenzolt 60 ml THF-ben oldunk 0 °C-on és 1,06 g (45 mmol) nátrium-hidridet adagolunk hozzá 5 perc alatt. Az adagolás befejezése után az elegyet 0 °C-on kevertetjük 30 percen át. Ezután 8,42 g (59 mmol) metil-jodidot adunk hozzá 10 perc alatt 0 °C-on, majd ezt követően 1 g tetrabutil-ammónium-jodidot. A reakcióelegyet 4 órán át kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 50 ml vizet adunk és 3 x 50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 10,25 g cím szerinti terméket kapunk.

¹H NMR: δ ppm (MeOD): 7,91-6,47 (m, 3H), 3,89-3,61 (m, 4H), 2,8 (s, 3H), 2,34 (s, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

(c) **3-Fluor-[4-{3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]amino}-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]anilin előállítása**

26 g (74 mmol) 3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]nitrobenzolt oldunk 75 ml THF és 75 ml metanol keverékében és 3 g 10 %-os Pd/C-et (száraz) adunk hozzá. A reakcióelegyet Parr hidrogénező berendezésben rázatjuk 40 psi nyomáson 3 órán át, majd celite ágyon szűrjük. A szűrletet bepároljuk, így 21,2 g cím szerinti terméket kapunk.

¹H NMR: δ ppm (MeOD): 6,55-6,33 (m, 3H), 3,54-3,00 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,55 (s, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

(d) **3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]benziloxi-karbamát előállítása**

21 g (65 mmol) 3-Fluor-[4-{3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]amino}-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]anilint oldunk 100 ml THF-ben és -15 °C-ra hűtjük. 27,47 g (0,32 mol) nátrium-bikarbonátot adunk hozzá, majd azt követően 14,5 g (55 mmol) benzil-kloroformátot csepegtetünk bele 30 perc alatt. A beadagolás befejezése után a reakcióelegyet 0-5 °C között kevertetjük. A reakció lejátszódását VRK-san (eluens: CHCl₃:MeOH = 9:1) követjük a kiindulási anyag teljes elreagálásáig. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 20 ml vizet adunk és 3 x 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A félig szilárd maradékot metanollal kezeljük. A kapott szilárd anyagot szűrjük, így a cím szerinti terméket kapjuk.

¹H NMR: δ ppm (CDCl₃): 7,4-6,5 (m, 8H), 5,24 (s, 2H), 3,8-3,3 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,61 (s, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,54 (s, 9H, tBu).

(e) **(S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-alkohol előállítása**

21 g (46,15 mmol) 3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]benziloxi-karbamátot 200 ml frissen desztillált THF-ben oldunk. Az elegyet nitrogénnel alaposan átöblítjük, majd szárazjég – acetone
5 keverékével –78 °C-ra hűtjük. 59,13 ml (0,1386 mol) 15 %-os hexános n-BuLi oldatot adunk hozzá 30 perc alatt úgy, hogy a hőmérséklet –78 °C maradjon. A keverést –78 °C-on folytatjuk 2,5 órán át, majd R(-)-glicidil-butirátot adunk hozzá és további 1,5 órán át –78 °C-on kevertetjük. Ezután a hőmérsékletet lassan felengedjük szobahőmérsékletre és éjszakán át kevertetjük. 200 ml 20 %-os vizes NH₄Cl oldatot csepegtetünk hozzá 10 perc
10 alatt, majd 30 perc kevertetés után a szerves fázist elválasztjuk. A vizes részt 3 x 75 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A terméket szilikagélen oszlopkromatográfiásan (100-200) tisztítjuk CHCl₃:MeOH = 98:2 eluens használata mellett. Így 14 g cím szerinti terméket kapunk.

15 ¹H NMR: δ ppm (CDCl₃): 7,35-6,55 (m, 3H), 4,7 (m, 1H), 3,9-3,8 (m, 4H), 3,7-3,2 (m, 4H), 2,8 (s, 3H, N-CH₃), 2,5 (s, 1H), 1,8 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

(f) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-metánszulfonát
20 előállítás

16 g (38 mmol) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-alkoholt 50 ml piridinben oldunk és 5-10 °C között 12,71 g (0,14 mol) metánszulfonil-kloridot adunk
25 hozzá 5 perc alatt, majd 4 órán át kevertetjük. A reakció előrehaladását VRK-san (eluens: CHCl₃:MeOH = 9:1) követjük, a kiindulási anyag teljes elreagálásáig. Az elegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékhoz 50 ml vizet adunk és 3 x 75 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot vákuumban alaposan megszáritjuk.

(g) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-azid előállítása

15 g (30 mmol) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-metán-szulfonátot
5 50 ml DMF-ben oldunk, 9,76 g (150 mmol) nátrium-azidot adunk hozzá és 70 °C-on melegítjük 4 órán át. A reakció előrehaladását VRK-san követjük, a kiindulási anyag teljes elreagálásáig. Az elegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékhoz vizet adunk és 3 x 75 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-
10 szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 11,5 g cím szerinti terméket kapunk.

¹H NMR: δ ppm (CDCl₃): 7,3-6,5 (m, 3H), 4,7 (m, 1H).

(h) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-amin előállítása

11,3 g (26 mmol) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-azidot 75 ml metanol és 75 ml etil-acetát keverékében oldunk és 10 %-os Pd/C-et adunk hozzá. A
20 reakcióelegyet 50 psi nyomáson rázatjuk 6 órán át. A reakció előrehaladását VRK-san követjük, a kiindulási anyag teljes elreagálásáig. Az elegyet celit ágyon szűrjük, a szűrletet bepároljuk, a maradékot éterrel kezeljük. A kapott szilárd anyagot szűrjük, így 7,6 g cím szerinti terméket kapunk.

(i) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamid előállítása

7,6 g (18 mmol) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-amint oldunk 8
30 ml piridin és 50 ml diklór-metán keverékében, majd 2,214 g (21,7 mmol) ecetsav-anhidridet adunk hozzá 0-10 °C között. A reakcióelegyet kevertetjük és a reakció

előrehaladását VRK-san (eluens: $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 9:1$) követjük, a kiindulási anyag teljes elreagálásáig. Az elegyet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 50 ml vizet adunk és 3 x 50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel kezeljük, szűrjük és szárítjuk.
5 Így 6,6 g cím szerinti terméket kapunk.

^1H NMR: δppm (CDCl_3): 7,33-6,56 (m, 3H), 6,19 (t, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,98 (t, 1H), 3,77-3,2 (m, 7H), 2,8 (s, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,0 (s, 3H), 1,96 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

10 (j) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamid előállítása

1 g (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-acetamidot 50 ml diklór-
15 metánban oldunk és 0 °C-on 10 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá, majd 4 órán át kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk és szilárd nátrium-bikarbonáttal lesemlegesítjük. Az etil-acetátos fázist szűrjük és a szűrletet bepároljuk. Így a cím szerinti terméket kapjuk.

20 31. számú vegyület: (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-furoil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-acetamid

A cím szerinti vegyületet az A. módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]-fenil]-2-oxo-5-
25 oxazolidinil]acetamidból és 5-nitro-furoil-kloridból.

^1H NMR: δppm (CDCl_3): 7,7-6,0 (m, 6H), 4,74 (m, 1H), 4,0-2,9 (m, 11H), 2,43 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,62 (s, 1H), 1,91 (s, 2H).

30 32. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(3-furoil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet az B./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamidból és furán-3-karboxaldehidből.

5

71. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(2-tiofén-acetil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

10 A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamidból és 2-tiofén-acetil-kloridból.

72. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-formil-2-furilmetil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

15

A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamidból és 5-formil-2-furilmetil-kloridból.

20 **73. számú vegyület:** (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(2-tienoil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

25 A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamidból és 3-klór-tienoil-kloridból.

33. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-bróm-2-furoil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet az A./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamidból és 5-bróm-2-furoil-kloridból.

5 B./ Módszer:

Az általános eljárás azonos a korábban leírttal (lásd: B./ módszer), azzal az eltéréssel, hogy itt a V képletű aminként, az (S)-N-[[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]amino]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot („core” II) használjuk.

34. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-tienil-metil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamid

15 A cím szerinti vegyületet a B./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamidból és 5-nitro-tiofén-2-karboxaldehidből.

20 **35. számú vegyület:** (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-furil-metil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamid

25 A cím szerinti vegyületet a B./ módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamidból és 5-nitro-furán-2-karboxaldehidből.

3. PÉLDA

(S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamid („core” III) analógok

A megfelelően szubsztituált heteroaromás csoportot a I képletű vegyületek C gyűrűjének nitrogén atomjára a következőkben leírt módszerek valamelyikével lehet bevezetni:

5 **A./ Módszer:**

Az általános eljárás azonos a korábban leírttal (A./ Módszer). Csak itt a V képletű aminként, az (S)-N-[[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]amino-metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-acetamidot („core” III) használjuk.

10

36. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-formil-2-furilmetil)-N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

15

(a) **3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]nitrobenzol előállítása**

20

7,0 g (35,35 mmol) (1 α ,5 α ,6 α)-6-Aminometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexánt oldunk 50 ml acetonitrilben és 4,5606 g (35,35 mmol) diizopropil-etilamint, majd azt követően 5,6212 g (35,35 mmol) 3,4-difluor-nitrobenzolt adunk hozzá és 70 °C-on melegítjük 4 órán át. A reakció lejátszódását VRK-san (eluens: CHCl₃:MeOH = 9:1) követjük a kiindulási anyag teljes elreagálásáig. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, vízzel kezeljük, szűrjük, hexánnal mossuk és szárítjuk. Így a cím szerinti terméket kapjuk.

25

(b) **3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]amino-metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]nitrobenzol előállítása**

30

10 g (29 mmol) 3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)amino-metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]nitrobenzolt 60 ml THF-ben oldunk 0 °C-on és 1,06 g (45 mmol) nátrium-hidridet adagolunk hozzá 5 perc alatt. Az adagolás befejezése után az elegyet 0 °C-on kevertetjük 30 percen át. Ezután 8,42 g (59 mmol) metil-jodidot adunk hozzá 10 perc alatt 0 °C-on, majd ezt követően 1 g tetrabutil-ammónium-jodidot. A reakcióelegyet 4

órán át kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 50 ml vizet adunk és 3 x 50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a cím szerinti terméket kapjuk.

5 (c) **3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]amino-metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]anilin előállítás**

26 g (74 mmol) 3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]nitrobenzolt oldunk 75 ml THF és 75 ml
10 metanol keverékében és 3 g 10 %-os Pd/C-et (száraz) adunk hozzá. A reakcióelegyet Parr hidrogénező berendezésben rázatjuk 40 psi nyomáson 3 órán át, majd celite ágyon szűrjük. A szűrletet bepároljuk, így a cím szerinti terméket kapjuk.

15 (d) **3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]amino-metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]benziloxi-karbamát elő-állítás**

21 g (65 mmol) 3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]anilint oldunk 100 ml THF-ben és -15 °C-ra
20 hűtjük. 27,47 g (0,32 mol) nátrium-bikarbonátot adunk hozzá, majd azt követően 14,5 g (55 mmol) benzil-kloroformátot csepegtetünk bele 30 perc alatt. A beadagolás befejezése után a reakcióelegyet 0-5 °C között kevertetjük. A reakció lejátszódását VRK-san (eluens: CHCl₃:MeOH = 9:1) követjük a kiindulási anyag teljes elreagálásáig. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 20 ml vizet adunk és 3 x 100
25 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A félig szilárd maradékot metanollal kezeljük. A kapott szilárd anyagot szűrjük, így a cím szerinti terméket kapjuk.

30 (e) **(S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]-aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-alkohol előállítására**

21 g (46,15 mmol) 3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]benziloxi-karbamátot 200 ml frissen desztillált THF-ben oldunk. Az elegyet nitrogénnel alaposan átöblítjük, majd szárazjég – acetone keverékével –78 °C-ra hűtjük. 59,13 ml (0,1386 mol) 15 %-os hexános n-BuLi oldatot adunk hozzá 30 perc alatt úgy, hogy a hőmérséklet –78 °C maradjon. A keverést –78 °C-on folytatjuk 2,5 órán át, majd R(-)-glicidil-butirátot adunk hozzá és további 1,5 órán át –78 °C-on kevertetjük. Ezután a hőmérsékletet lassan felengedjük szobahőmérsékletre és éjszakán át kevertetjük. 200 ml 20 %-os vizes NH₄Cl oldatot csepegtetünk hozzá 10 perc alatt, majd 30 perc kevertetés után a szerves fázist elválasztjuk. A vizes részt 3 x 75 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A terméket szilikagélen oszlopkromatográfiásan (100-200) tisztítjuk CHCl₃:MeOH = 98:2 eluens használata mellett. Így 14 g cím szerinti terméket kapunk.

(f) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]-aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-metánszulfonát előállítás

16 g (38 mmol) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-alkoholt 50 ml piridinben oldunk és 5-10 °C között 12,71 g (0,14 mol) metánszulfonil-kloridot adunk hozzá 5 perc alatt, majd 4 órán át kevertetjük. A reakció előrehaladását VRK-san (eluens: CHCl₃:MeOH = 9:1) követjük, a kiindulási anyag teljes elreagálásáig. Az elegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékhoz 50 ml vizet adunk és 3 x 75 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot vákuumban alaposan megszáritjuk.

(g) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]-aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-azid előállítására

15 g (30 mmol) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-metán-szulfonátot 50 ml DMF-ben oldunk, 9,76 g (150 mmol) nátrium-azidot adunk hozzá és 70 °C-on melegítjük 4 órán át. A reakció előrehaladását VRK-san követjük, a kiindulási anyag teljes elreagálásáig. Az elegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékhoz 5 vizet adunk és 3 x 75 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 11,5 g cím szerinti terméket kapunk.

(h) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]-aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-amin előállítására

11,3 g (26 mmol) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil-azidot 75 ml metanol és 75 ml etil-acetát keverékében oldunk és 10 %-os Pd/C-et adunk hozzá. A reakcióelegyet 50 psi nyomáson rázatjuk 6 órán át. A reakció előrehaladását VRK-san követjük, a kiindulási anyag teljes elreagálásáig. Az elegyet celit ágyon szűrjük, a szűrletet bepároljuk, a maradékot éterrel kezeljük. A kapott szilárd anyagot szűrjük, így 7,6 g cím szerinti terméket kapunk.

20

(i) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]-aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamid előállítása

7,6 g (18 mmol) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]-aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil-amint oldunk 8 ml piridin és 50 ml diklór-metán keverékében, majd 2,214 g (21,7 mmol) ecetsav-anhidridet adunk hozzá 0-10 °C között. A reakcióelegyet kevertetjük és a reakció előrehaladását VRK-san (eluens: CHCl₃:MeOH = 9:1) követjük, a kiindulási anyag teljes elreagálásáig. Az elegyet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 50 ml vizet adunk és 3 x 30 50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton

szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel kezeljük, szűrjük és szárítjuk. Így 6,6 g cím szerinti terméket kapunk.

(j) (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]-aminometil]-3-azabicyclo-
5 [3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamid előállítása

1 g (S)-N-[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil]-
aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-acetamidot 50 ml
diklór-metánban oldunk és 0 °C-on 10 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá, majd 4 órán át
10 kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk és
szilárd nátrium-bikarbonáttal lesemlegesítjük. Az etil-acetátos fázist szűrjük és a szűrletet
bepároljuk. Így a cím szerinti terméket kapjuk.

(S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-formil-2-furilmetil)-N-metil]-
15 aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet az A Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[3-[3-fluor-[4-[3-
(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-
oxazolidinil]acetamidból és 5-formamido-2-furilmetilén-kloridból.

20

37. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-karboxietil-2-
furilmetil)-N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]-hexán]fenil]-2-oxo-5-
oxazolidinil]metil]acetamid

25 A cím szerinti vegyületet az A Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[3-[3-fluor-[4-[3-
(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]-hexán]-fenil]-2-oxo-5-
oxazolidinil]acetamidból és etil-5-(klórmetil)-2-furán-karboxiláttól.

38. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(2-tiofénacetyl)-N-
30 metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-
acetamid

A cím szerinti vegyületet az A Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamidból és 2-tiofén-acetil-kloridból.

5

B Módszer:

Az általános eljárás azonos a korábban leírttal (B Módszer). Csak itt a V képletű aminként, az (S)-N-[[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamidot („core” III) használjuk.

10

39. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-tienil-metil)-N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamid

15

A cím szerinti vegyületet a B Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamidból és 5-nitro-tiofén-2-karboxaldehidből.

20

40. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-furil-metil)-N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamid

25

A cím szerinti vegyületet a B Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[3-[3-fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]acetamidból és 5-nitro-furán-2-karboxaldehidből.

4. PÉLDA

30

(S)-N-[[3-[[4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-5-oxazolidin-5-il]metil]acetamid („core” IV) analógok

A megfelelően szubsztituált heteroaromás csoportot a I képletű vegyületek C gyűrűjének nitrogén atomjára a következőkben leírt módszerek valamelyikével lehet bevezetni:

5

A Módszer:

Az általános eljárás azonos a korábban leírttal (A Módszer). Csak itt a V képletű aminként, az (S)-N-[[3-{[4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-2-oxo-5-oxazolidin-5-il]metil]acetamidot („core” IV) használjuk.

10

74. számú vegyület: (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-furil-(5-formil)-metil-amino)piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

15

(S)-N-[[3-{[4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-2-oxo-5-oxazolidin-5-il]metil]acetamid („core” IV) előállítása

(a) 1-[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-amino)piperidin-1-il]-3-fluor-nitrobenzol előállítása

20

40 g (200 mmol) Difluor-nitrobenzolt 400 ml acetonitrilben oldunk és 28,4 g (219,72 mmol) etil-diizopropil-amint, majd azt követően 31,8 g (199 mmol) 4-(terc-butoxi-karbonil)-amino-piperidint adunk hozzá. A reakcióelegyet 60 °C-on melegítjük 6 órán át. Az oldatot lehűtjük a környezet hőmérsékletére és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk és vízzel mossuk. Az etil-acetátos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 60 g sárga szilárd anyagot kapunk.

25

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,98-7,80 (m, 2H), 6,91 (t, J=9 Hz, 1H), 4,53 (bs, 1H), 3,65 (d, J=12 Hz, 3H), 2,98 (t, J=13 Hz, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,69-1,53 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

30

(b) **1-[[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-nitrobenzol előállítása**

5 400 ml Tetrahydrofuranban (89 mmol) 1-[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-amino)piperidin-1-il]-3-fluor-nitrobenzolt oldunk és 0 °C-on (106 mmol) 60 %-os nátrium-hidridet, majd azt követően (10 mmol) tetrabutyl-ammonium-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C és szobahőmérséklet között kevertetjük 2 órán át. Ezután (276 mmol)
10 metil-jodidot adunk hozzá 0 °C-on. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük 12 órán át. Egy gyorsabban mozgó folt jelenik meg VRK szerint. A nátrium-hidrid feleslegét vízzel elbontjuk, a tetrahydrofuránt bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, vízzel, telített só oldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 32 g sárga szilárd anyagot kapunk.

15 ¹H NMR: δppm (CDCl₃): 6,81 (t, J=12 Hz, 1H), 6,44-6,37 (m, 2H), 4,70 (bs, 1H), 2,91 (d, J=12 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,72-2,65 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

(c) **1-[[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-anilin előállítása**

20 32,0 g 1-[[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-nitrobenzolt, 3,2 g 10 %-os csontszén-palládiumot és 75 ml metanolt Paar hidrogénező
25 készülékben rázatunk 40 psi nyomáson 6 órán át. VRK szerint egy lassabban mozgó folt jelenik meg. A reakcióelegyet celit ágyon átszűrjük, a szűrletet bepároljuk, így 28,6 g sötét színű szilárd anyagot kapunk, melyet további jellemzés nélkül használunk a következő lépésben.

30 (d) **1-{N-Karbobenziloxi-[[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-amino]-piperidin-1-il]}-3-fluor-anilin előállítása**

19,0 g (58,823 mmol) 1-[[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-anilint oldunk 150 ml vízmentes tetrahydrofuranban és 19,76 g (235,29 mmol) nátrium-hidrogénkarbonátot adunk hozzá. A keveréket 0 °C-ra hűtjük és 12,9 ml 50 %-os toluolos benzil-kloroformát oldatot csepegtetünk hozzá, majd a reakcióelegyet 0 °C-on kevertetjük 6 órán át. VRK szerint egy gyorsabban mozgó folt jelenik meg a kiindulási anyaghoz képest. A reakcióelegyet celit ágyon szűrjük, a szűrletet bepároljuk, a maradékot hexánnal kezeljük és az oldószert eltávolítjuk. Így 23,4 g cím szerinti terméket kapunk.

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,39-7,28 (m, 6H), 6,99-6,86 (m, 2H), 6,75 (bs, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,20 (bs, 1H), 3,43 (d, J=12 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

(e) (S)-N-[3-[[4-[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metanol előállítás

Nitrogén alatt, 24,0 g (52,516 mmol) 1-{N-karbobenziloxi-[[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-amino]piperidin-1-il]}-3-fluor-anilint oldunk 200 ml vízmentes tetrahydrofuranban és -78 °C-on 67 ml (157 mmol) BuLi-ot adagolunk hozzá. A reakcióelegyet -78 °C-on kevertetjük 2 órán át, majd 9,07g (62,98 mmol) glicidil-butirátot adunk hozzá még mindig -78 °C-on és további 1 órán át ezen a hőmérsékleten kevertetjük. Ezután engedjük szobahőmérsékletre felmelegedni. VRK szerint egy lassabban mozgó folt jelenik meg. 30 ml ammónium-klorid oldatot adunk a reakcióelegyhez és etil-acetáttal extraháljuk. A tetrahydrofurános és etil-acetátos részeket egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk 1,5-2,2 % metanolt tartalmazó kloroformot használva eluensként. Így 10 g cím szerinti terméket kapunk.

^1H NMR: δppm (CDCl_3): 7,46 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J=9$ Hz, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,07-3,87 (m, 5H), 3,74 (bs, 1H), 3,46 (bs, 1H), 3,42 (bs, 1H), 2,78-2,89 (m, 5H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,47 (s, 9H).

5 **(f) (S)-N-[[3-[[4-[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]metánszulfonát előállítása**

24 g (56,73 mmol) (S)-N-[[3-[[4-[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-amino]-
10 piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metanolt oldunk 400 ml diklór-
metánban és 11,46 g (113,46 mmol) trietil-amint, majd azt követően metánszulfonil-
kloridot adunk hozzá 0 °C-on. A reakcióelegyet 0 °C és szobahőmérséklet között
kevertetjük 3 órán át. VRK szerint egy gyorsabban mozgó folt jelenik meg. A
reakcióelegyet vízre öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat
15 telített nátrium-bikarbonát oldattal és aztán vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton
szárítjuk és bepároljuk. Így 28,4 g cím szerinti terméket kapunk.

^1H NMR: δppm (CDCl_3): 7,45 (d, $J=12$ Hz, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 4,92 (bs, 1H),
4,53-4,40 (m, 2H), 4,12 (t, $J=9$ Hz, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,48 (d, $J=12$ Hz, 2H), 3,15
20 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

(g) (S)-N-[[3-[[4-[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]azid előállítása

25 28,4 g (56,68 mmol) (S)-N-[[3-[[4-[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-
amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil-metánszulfonátot oldunk
350 ml dimetil-formamidban és 11,059 g (70,05 mmol) nátrium-azidot adunk hozzá. A
reakcióelegyet 80 °C-on kevertetjük 9 órán át. VRK szerint egy gyorsabban mozgó folt
30 jelenik meg. A reakcióelegyet szűrjük, az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A
maradékot hexánnal kezeljük, így 26,0 g cím szerinti terméket kapunk.

^1H NMR: δppm (CDCl_3): 7,44 (d, $J=12$ Hz, 1H), 7,11 (bs, 1H), 6,97 (t, $J=9$ Hz, 1H), 4,78 (bs, 1H), 4,09-3,49 (m, 7H), 2,90 (s, 3H), 2,75 (bs, 2H), 1,49 (s, 9H).

5 **(h) (S)-N-[[3-[[4-[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]amin előállítása**

25,5 g (56,92 mmol) (S)-N-[[3-[4-[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-
10 amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil-azidot 50 ml metanolban oldunk és 2,5 g 10 %-os Pd/C-et adunk hozzá. A reakcióelegyet 40 psi nyomáson 10 órán át hidrogénezzük. VRK szerint egy lassabban mozgó folt jelenik meg. A reakcióelegyet celit ágyon átszűrjük és a szűrletet bepároljuk. Így 24,5 g cím szerinti terméket kapunk.

15 ^1H NMR: δppm (CDCl_3): 7,45 (d, $J=12$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J=9$ Hz, 1H), 4,66 (bs, 1H), 4,00 (t, $J=9$ Hz, 1H), 3,81 (t, $J=9$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J=9$ Hz, 2H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,73 (bs, 1H), 1,48 (s, 9H).

20 **(i) (S)-N-[[3-[[4-[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid előállítása**

7,0 g (16,58 mmol) (S)-N-[[3-[4-[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-
25 amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil-amint 120 ml diklór-metánban oldunk és 2,18 g (21,58 mmol) trietil-amint adunk hozzá, majd 0 °C-ra hűtjük és lassan ecetsav-anhidridet csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertetjük 5 órán át. VRK szerint egy gyorsabban mozgó folt jelenik meg. A reakcióelegyet vízre öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-bikarbonát oldattal, telített só oldattal és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk.
30 Így 7,1 g nyers terméket kapunk, melyből tisztítás után 4,1 g cím szerinti tiszta terméket kapunk.

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,43 (d, J=12 Hz, 1H), 7,07 (d, J=9Hz, 1H), 6,95 (t, J=9 Hz, 1H), 6,28 (bs, 1H), 4,00 (t, J=9 Hz, 1H), 3,78-3,62 (m, 3H), 3,47 (d, J=9 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

5

(j) (S)-N-[[3-[[4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid előállítás

2,0 g (4,31 mmol) (S)-N-[[3-[[4-[4-(N-(terc-butoxi-karbonil)-N-metil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamidot 35 ml diklórmetánban oldunk és 0 °C-on 5 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertetjük 3 órán át. VRK szerint egy lassabban mozgó folt jelenik meg. Az oldószert lepároljuk és a maradékot acetonban oldjuk. A trifluor-ecetsav lesemlegesítésére karbonátot adunk hozzá és 2 percig szobahőmérsékleten kevertetjük, majd Büchner tölcseren szűrjük. A szűrletet bepároljuk, így 1,5 g cím szerinti terméket kapunk.

15

41. számú vegyület: (S)-N-[[3-[[4-[4-N-metil-N-2-furil-(5-formil)metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

20

A cím szerinti vegyületet az A Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[[4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamidból és 5-klórmetil-2-furfuralból.

25

42. számú vegyület: (S)-N-[[3-[[4-[4-N-metil-N-(3,5-difluor-benzoil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet az A Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[[4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamidból és 3,5-difluor-benzoil-kloridból.

30

43. számú vegyület: (S)-N-[[3-{{4-[4-N-metil-N-(5-bróm-2-furoil)-amino]piperidin-1-il}-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet az A Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-{{4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il}-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamidból és 5-bróm-2-furoil-kloridból.

44. számú vegyület: (S)-N-[[3-{{4-[4-N-metil-N-(5-nitro-2-furoil)-amino]piperidin-1-il}-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

10

A cím szerinti vegyületet az A Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-{{4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il}-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamidból és 5-nitro-2-furoil-kloridból.

45. számú vegyület: (S)-N-[[3-{{4-[4-(N-metil-N-3-furoil)-amino]piperidin-1-il}-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet az A Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-{{4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il}-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamidból és 3-furoil-kloridból.

20

46. számú vegyület: (S)-N-[[3-{{4-[4-(N-metil-N-2-furoil)-amino]piperidin-1-il}-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet az A Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-{{4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il}-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamidból és 2-furoil-kloridból.

25

47. számú vegyület: (S)-N-[[3-{{4-[4-(N-metil-N-2-tiofénacetyl)-amino]piperidin-1-il}-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

30

A cím szerinti vegyületet az A Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-{{4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamidból és 2-tiofén-acetil-kloridból.

5 **B Módszer:**

Az általános eljárás azonos a korábban leírttal (B Módszer). Csak itt a V képletű aminként, az (S)-N-[[3-{{4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-2-oxo-5-oxazolidin-5-il]metil]acetamidot („core” IV) használjuk.

10

48. számú vegyület: (S)-N-[[3-{{4-[4-(N-metil-N-2-furilmetil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

15

A cím szerinti vegyületet a B Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-{{4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamidból és furán-2-karboxaldehidből.

20

49. számú vegyület: (S)-N-[[3-{{4-[4-(N-metil-N-3-furil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

25

50. számú vegyület: (S)-N-[[3-{{4-[4-(N-metil-N-2-furil-(5-nitro)-metil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

30

A cím szerinti vegyületet a B Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-{{4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamidból és 5-nitro-furán-2-karboxaldehidből.

^1H NMR: δ ppm (CDCl_3): 7,40 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,26 (bs, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,77-3,60 (m, 5H), 3,47 (d, 2H), 2,66 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,93-1,25 (m, 4H).

- 5 **51. számú vegyület:** (S)-N-[[3-[[4-[4-(N-metil-N-2-tienil-(5-nitro)-metil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet a B Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[[4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamidból és 5-nitro-
10 tiofén-2-karboxaldehidből.

^1H NMR: δ ppm (CDCl_3): 7,79 (d, 1H), 7,41 (DD, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,11 (bs, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,82-3,45 (m, 7H), 2,66 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,82-1,25 (m, 4H).

15

- 52. számú vegyület:** (S)-N-[[3-[[4-[4-(N-metil-N-2-tienilmetil)-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet a B Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[[4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamidból és tiofén-2-
20 karboxaldehidből.

- 53. számú vegyület:** (S)-N-[[3-[[4-[4-(N-metil-N-(5-metil-2-tienilmetil))-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

25

A cím szerinti vegyületet a B Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[[4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamidból és 5-metil-
tiofén-2-karboxaldehidből.

- 30 **54. számú vegyület:** (S)-N-[[3-[[4-[4-(N-metil-N-2-(5-bróm)tienilmetil))-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet a **B** Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-{[4-[4-N-metil-amino]piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamidból és 5-brómtiofén-2-karboxaldehidből.

5

5. PÉLDA

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(N-1-homopiperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
(„core” V) analógok

10

A megfelelően szubsztituált heteroaromás csoportot a I képletű vegyületek C gyűrűjének nitrogén atomjára a következőkben leírt módszerek valamelyikével lehet bevezetni:

15 **A** Módszer:

Az általános eljárás azonos a korábban leírttal (**A** Módszer). Csak itt a V képletű aminként, az (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-homopiperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid („core” V) használjuk.

20

55. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(N-1-[4-{2-furil-(5-formil)-metil}]homopiperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(N-1-homopiperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamid
előállítás

25

(a) 1-(2-Fluor-4-nitro-fenil)homopiperazin előállítása

30

5 g (0,05 mol) homopiperazint 30 ml acetonitrilben oldunk, 3,17 g (0,02 mol) 3,4-difluor-nitrobenzolt adunk hozzá és a reakcióelegyet 4 órán át forraljuk. Az oldószert lepároljuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk, vízzel és telített só oldattal mossuk,

vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot éter-hexán = 1:20 eleggyel kezeljük, dekantáljuk és vákuumban szárítjuk. Így 3,7 g cím szerinti terméket kapunk.

5 ^1H NMR: δppm (CDCl_3): 7,9 (m, 2H, Ar-H), 6,75 (t, 1H, Ar-H), 3,64 (m, 4H, CH_2), 3,08 (m, 2H, CH_2), 2,91 (m, 2H, CH_2), 1,96 (m, 2H, CH_2).

(b) 1-(2-Fluor-4-nitro-fenil)-4-terc-butoxikarbonil-homopiperazin előállítása

10 3,5 g (14,6 mmol) 1-(2-fluor-4-nitro-fenil)homopiperazint 100 ml diklór-metánban oldunk, 5 °C-ra hűtjük, 0,2 ml (1,46 mmol) trietil-amint és 4,15 g (19,03 mmol) terc-butoxidikarbonátot adunk hozzá és a reakcióelegyet 18 órán át kevertetjük. Az oldószert lepároljuk és a maradékhoz hexánt adunk. A kivált terméket szűrjük, hexánnal mossuk és levegőn szárítjuk. Így 4,0 g cím szerinti terméket kapunk.

15 ^1H NMR: δppm (CDCl_3): 7,93 (m, 2H, Ar-H), 6,78 (t, 1H, Ar-H), 3,63 (m, 6H, CH_2), 3,43 (m, 2H, CH_2), 1,97 (m, 2H, CH_2), 1,50 (s, 9H, t-Bu).

(c) 3-Fluor-4-(N-terc-butoxikarbonil-homopiperazinil)-anilin előállítása

20 3,2 g (9,4 mmol) 1-(2-fluor-4-nitro-fenil)-4-terc-butoxikarbonil-homopiperazint 30 ml metanolban oldunk, 10 %-os csontszénés palládiumot adunk hozzá és Parr hidrogénező készülékben 40 psi nyomáson hidrogénezzük 3 órán át. Ezután a reakcióelegyet celiten szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így 2,64 g cím szerinti terméket kapunk.

25 ^1H NMR: δppm (CDCl_3): 6,81 (t, 1H, Ar-H), 6,38 (m, 2H, Ar-H), 3,53 (m, 4H, CH_2), 3,21 (m, 4H, CH_2), 2,86 (br. S, NH_2), 1,95 (m, 2H, CH_2), 1,45 (s, 9H, t-Bu).

(d) N-Benziloxikarbonil-3-fluor-4-(N-terc-butoxikarbonil-homopiperazinil)-anilin előállítása

30

2,6 g (8,4 mmol) 3-fluor-4-(N-terc-butoxikarbonil-homopiperazinil)anilint 25 ml THF-ben oldunk, 5 °C-ra hűtjük, 0,85 g (10,1 mmol) nátrium-bikarbonátot adunk hozzá, majd azt követően 1,72 g (10 mmol) benzil-kloroformátot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd szűrjük. A szűrletet
5 vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, telített nátrium-bikarbonát oldattal és telített só oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 5,04 g cím szerinti terméket kapunk.

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,35 (s, 6H, Ar-H), 6,84 (m, 2H, Ar-H), 6,54 (s, 1H, NH),
10 5,17 (s, 2H, CH₂), 3,61-3,2 (m, 8H, CH₂), 1,93 (m, 2H, CH₂), 1,45 (s, 9H, t-Bu).

(e) (R)-[N-3-[3-Fluor-4-[N-1-(4-terc-butoxikarbonil)homopiperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol előállítás

15 Nitrogén alatt, 2,5 g (5,6 mmol) N-benziloxikarbonil-3-fluor-4-(N-terc-butoxikarbonil-homopiperazinil)-anilint 25 ml vízmentes THF-ben oldunk, -78 °C-ra hűtjük és 4,8 ml (11,3 mmol) 15 %-os hexános butil-lítium oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet -78 °C-on kevertetjük 1,5 órán át, ezután 0,89 g (6,2 mmol) R-glicidil-butirátot adunk hozzá és a reakcióelegyet -78 °C-on kevertetjük 1 órán át, majd
20 szobahőmérsékleten 18 órán át. 25 ml telített ammónium-klorid oldatot adunk hozzá és a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített só oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket (~3g) oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, CHCl₃:MeOH = 97:3 eluens használva. Így 0,41 g cím szerinti terméket kapunk.

25 ¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,38 (d, 1H, Ar-H), 7,04 (d, 1H, Ar-H), 6,87 (t, 1H, Ar-H), 4,72 (m, 1H, CH), 4,1-3,2 (m, 11H, CH₂), 2,18 (br. S, 1H), 1,94 (m, 2H, CH₂), 1,45 (s, 9H, t-Bu).

30 **(f) (R)-[N-3-[3-Fluor-4-[N-1-(4-terc-butoxikarbonil)homopiperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-metánszulfonát előállítás**

1,55 g (3,8 mmol) (R)-[N-3-[3-Fluor-4-[N-1-(4-terc-butoxikarbonil)-homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanolt 10 ml diklór-metánban oldunk, 5 °C-ra hűtjük, 0,76 g (7,6 mmol) trietil-amint és 0,6 g (5,3 mmol) metánszulfonil-kloridot adunk hozzá és a reakcióelegyet 1 órán át kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet diklór-metánnal hígítjuk, telített nátrium-bikarbonát oldattal és telített só oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 1,39 g cím szerinti terméket kapunk.

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,32 (d, 1H, Ar-H), 7,02 (d, 1H, Ar-H), 6,87 (t, 1H, Ar-H), 4,89 (m, 1H, CH), 4,47 (m, 2H, CH₂), 4,09 (t, 1H, CH), 3,89 (m, 1H, CH), 3,65-3,2 (m, 8H, CH₂), 3,1 (s, 3H, CH₃), 1,94 (m, 2H, CH₂), 1,45 (s, 9H, t-Bu).

(g) (R)-[N-3-[3-Fluor-4-[N-1-(4-terc-butoxikarbonil)-homopiperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-azid előállítása

1,21 g (2,5 mmol) (R)-[N-3-[3-Fluor-4-[N-1-(4-terc-butoxikarbonil)-homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-metánszulfonátot 10 ml DMF-ben oldunk, 0,81 g (12 mmol) nátrium-azidot adunk hozzá és a reakcióelegyet 80 °C-on melegítjük 5 órán át. A szilárd anyagot szűrjük és szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kloroformban oldjuk, vízzel és telített só oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 1,2 g cím szerinti terméket kapunk.

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,32 (d, 1H, Ar-H), 7,04 (d, 1H, Ar-H), 6,87 (t, 1H, Ar-H), 4,75 (m, 1H, CH), 4,02 (t, 1H, CH), 3,8-3,2 (m, 1H, CH₂), 1,92 (m, 2H, CH₂), 1,45 (s, 9H, t-Bu).

(h) (R)-[N-3-[3-Fluor-4-[N-1-(4-terc-butoxikarbonil)-homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilamin előállítása

1,1 g (2,5 mmol) (R)-[N-3-[3-Fluor-4-[N-1-(4-terc-butoxikarbonil)-homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-azidot 10 ml metanolban oldunk, 0,22 g 10 %-os csontszenes palládiumot adunk hozzá és reakcióelegyet Parr hidrogénező készülékben rázatjuk 40 psi hidrogén nyomás alatt 5 órán át. A reakcióelegyet celiten szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így 0,9 g cím szerinti terméket kapunk, melyet további tisztítás és karakterizálás nélkül használunk a következő lépésben.

(i) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-(4-terc-butoxikarbonil)homopiperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid előállítása

0,77 g (1,9 mmol) (R)-[N-3-[3-Fluor-4-[N-1-(4-terc-butoxikarbonil)-homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilamint 10 ml diklór-metánban oldunk, 0,21 g (2,17 mmol) trietil-amint és 0,21 g (2 mmol) ecetsav-anhidridet adunk hozzá és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percen át. Ezután a reakcióelegyet diklór-metánnal hígítjuk, telített nátrium-bikarbonát oldattal és telített só oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 98:2$ eluens használva. Így 0,48 g cím szerinti terméket kapunk.

^1H NMR: δ ppm (CDCl_3): 7,35 (d, 1H, Ar-H), 7,02 (d, 1H, Ar-H), 6,86 (t, 1H, Ar-H), 5,96 (t, 1H, NH), 4,73 (m, 1H, CH), 3,99 (t, 1H, CH), 3,8-3,25 (m, 1H, CH_2), 2,01 (s, 3H, CH_3), 1,95 (m, 2H, CH_2), 1,44 (s, 9H, t-Bu).

(j) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(N-1-homopiperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamid előállítása

0,5 g (1,11 mmol) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-(4-terc-butoxikarbonil)-homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidot 8 ml diklór-metánban oldunk, 2 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá és 2 órán át kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk és vákuumban szárítjuk. A maradékot 10 ml acetonban oldjuk,
5 0,78 g (5,55 mmol) kálium-karbonátot adunk hozzá és 15 percig kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így a cím szerinti terméket kvantitatív hozammal kapjuk. Ezt a terméket további tisztítás és karakterizálás nélkül használjuk a következő lépésben.

10 **55. számú vegyület:** (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-formil)metil}]]-homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamid

A cím szerinti vegyületet az A Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-homopiperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamidból és 2-formil-5-klórmetil-furánból.
15

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 9,61 (s, 1H, CHO), 7,35 (d, 1H, Ar-H), 7,2 (d, 1H, Ar-H), 7,02 (d, 1H, Ar-H), 6,83 (t, 1H, Ar-H), 6,48 (s, 1H, Ar-H), 5,96 (t, 1H, NH), 4,72 (m, 1H, CH), 4,71 (t, 1H, Ar-H), 4,14 (s, 1H, CH₂), 3,8-3,2 (m, 7H, CH₂), 3,0-2,8 (m, 4H, CH₂),
20 2,09 (m, 5H, CH₂, CH₃).

56. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2-tienilacetil)]homopiperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

25 A cím szerinti vegyületet az A Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-homopiperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamidból és 2-tiofén-acetil-kloridból.

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,34 (m, 1H, Ar-H), 7,18 (t, 1H, Ar-H), 7,2-6,78 (m, 4H, Ar-H), 6,22 (t, 1H, NH), 4,74 (m, 1H, CH), 4,2-3,52 (m, 10H, CH₂), 3,52-3,15 (m, 4H, CH₂), 2,01 (m, 5H, CH₂, CH₃).
30

57. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(5-nitro)metil}]]-homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamid

5 A cím szerinti vegyületet a B Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-homopiperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamidból és 5-nitro-2-tiofénkarboxaldehidből.

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,78 (s, 1H, Ar-H), 7,35 (d, 1H, Ar-H), 7,04 (m, 1H, Ar-H), 6,87 (m, 2H, Ar-H), 5,99 (t, 1H, Ar-H), 4,75 (m, 1H, CH), 4,0 (t, 1H, CH), 3,85 (s, 2H, CH₂), 3,8-3,52 (m, 3H, CH₂), 3,42 (m, 4H, CH₂), 2,9-2,75 (m, 4H, CH₂), 2,01 (m, 5H, CH₂, CH₃).

58. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(3-furilmetil)]homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti vegyületet a B Módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(N-1-homopiperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamidból és 3-furaldehidből.

20 ¹H NMR: δppm (MeOD): 7,71 (s, 1H, Ar-H), 7,59 (s, 1H, Ar-H), 7,45 (d, 1H, Ar-H), 7,12 (d, 1H, Ar-H), 7,01 (t, 1H, Ar-H), 6,6 (s, 1H, Ar-H), 4,53 (m, 8H, CH₂), 4,1 (m, 2H, CH₂), 3,77 (t, 1H, CH), 3,75-3,45 (m, 5H, CH₂), 2,19 (m, 2H, CH₂), 1,96 (s, 3H, CH₃).

II. ÁBRA

25

59. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-[4-(5-difluor-metil)metil}]]piperazinil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid előállítás

80 mg (0,18 mmol) (S)-[[N-3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-formil)metil}]]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot 4,0 ml diklór-metánban oldunk és 58 mg (0,35 mmol) dietilamino-kéntrifluoridot adunk hozzá. A reakcióelegyet

szobahőmérsékleten kevertetjük 12 órán át. VRK szerint egy gyorsabban mozgó folt jelenik meg. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 60 mg cím szerinti terméket kapunk, gumyszerű anyagként.

5

^1H NMR: δ ppm (CDCl_3): 7,44 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,62 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,12 (bs, 1H), 4,60 (bs, 1H), 3,24-2,95 (m, 6H), 2,74 (bs, 4H), 4,01 (m, 1H), 3,68 (m, 3H), 2,00 (s, 3H).

10

74. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-{2-furil-[4-(5-fluormetil)metil]]]-piperazinil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

15

A cím szerinti vegyületet az előző módszer szerint állítjuk elő (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-{2-furil-[4-(5-hidroximetil)metil]]]piperazinil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból.

20

60. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-aldoxim)metil]]]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

25

140 mg (0,31 mmol) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-formil)metil]]]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot vízmentes piridinben oldunk és 26 mg(0,38 mmol) hidroxil-amin hidrokloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 25 °C-on kevertetjük 4 órán át. VRK szerint a kiindulási anyaghoz képest egy lassabban mozgó folt jelenik meg. A piridint csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a piridin nyomokat toluollal távolítjuk el, így 140 mg cím szerinti terméket kapunk.

30

^1H NMR: δ ppm ($\text{DMSO}-d_6$): 8,70 (d, 2H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,24-7,11 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,07 (t, 1H), 1,82 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,53-2,88 (m, 9H).

61. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-aldoxim-(metil-4-(N-karboxiamino-fenil-acetát)metil)]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamid

5 A cím szerinti vegyületet a fenti eljárás szerint állítjuk elő.

62. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-hidrazon)metil]]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

10 140 mg (0,31 mmol) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-formil)metil]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot 4,0 ml etanolban oldunk, 100 mg hidrazin-hidrátot és katalitikus mennyiségű tömény kénsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 25 °C-on kevertetjük 48 órán át. A VRK nem mutat változást. A keverést még 12 órán át folytatjuk. A VRK nem mutat változást. Az oldószert lepároljuk és a szilárd
15 maradékot éterrel kezeljük, így 100 mg cím szerinti terméket kapunk. Op.: 178-181 °C.

¹H NMR: δppm (CDCl₃): 7,61 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,28 (bs, 2H), 5,60 (bs, 2H), 4,77 (bs, 1H), 4,02 (t, 1H), 3,77-3,61 (m, 8H), 3,10 (bs, 1H), 2,71 (bs, 1H), 2,02 (s, 3H).

20

63. számú vegyület: (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-hidrazon)metil]]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

100 mg (0,22 mmol) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-formil)metil]-
25 piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot etanolban oldunk és 17 mg (0,44 mmol) szilárd nátrium-borohidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 25 °C-on kevertetjük 60 órán át. VRK (kloroform:metanol = 9:1) szerint egy lassabban mozgó folt jelenik meg. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a maradékot kloroformban oldjuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és az oldószert lepároljuk. Így 70 mg cím
30 szerinti terméket kapunk, gumyszerű anyagként.

^1H NMR: δppm (CDCl_3): 7,45 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,23 (dd, 1H), 6,00 (bs, 1H), 4,70 (bs, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,76-3,4 (m, 6H), 3,12 (bs, 4H), 2,69 (bs, 4H), 2,03 (s, 3H).

5 **64. számú vegyület:** (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-ciano)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

350 mg (0,76 mmol) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-aldoxim)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot 5 ml diklór-metánban oldunk,
10 0,15 g (1,5 mmol) trietil-amint adunk hozzá és a reakcióelegyet -78°C -ra hűtjük. 0,43 g (1,5 mmol) trifluormetán-szulfonsavanhidridet csepegtetünk hozzá 2 ml diklór-metánban oldva, majd az adagolás befejezése után a reakcióelegy hőmérsékletét 2 óra alatt felengedjük szobahőmérsékletre. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékhoz 10 ml vizet adunk és 3 x 10 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített
15 szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így a cím szerinti terméket kapjuk.

^1H NMR: δppm (CDCl_3): 7,44-6,10 (m, 6H), 4,74 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,73-3,62 (m, 5H), 3,09-2,68 (m, 8H), 2,01 (s, 3H).

20

65. számú vegyület: (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-karboxi)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti terméket (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-formil)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból állítjuk elő úgy, hogy oldatban
25 frissen készített Ag_2O -al kevertetjük 30 percen át. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrlet pH-ját 5-re állítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.

30

^1H NMR: δppm ($\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$): 8,01-7,03 (m, 5H), 4,81 (m, 1H), 4,07 (t, 1H), 3,8-3,3 (m, 5H), 3,0 (s, 4H), 2,7 (s, 4H), 2,01 (s, 3H).

66. számú vegyület: (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[5-(1,3-dioxán)-2-furilmetil]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

5 A cím szerinti terméket (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-furil-(5-formil)metil)-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból állítjuk elő 1,3-propán-diollal és BF₃ éteráttal az irodalomból ismert szokásos eljárások alapján.

67. számú vegyület: (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[5-(formamido)-2-furilmetil]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti terméket (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-furil-(5-karboxietil)metil)-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból állítjuk elő vizes ammónium-hidroxid oldattal, majd azt követő etil-acetátos extrakcióval.

15 ¹H NMR: δppm (CDCl₃+DMSO-d₆): 7,46-6,37 (m, 6H), 4,7 (m, 1H), 4,0-3,4 (m, 5H), 2,9 (s, 4H), 2,4 (s, 4H), 2,01 (s, 3H).

68. számú vegyület: (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[5-(morfolin-1-karbonil)-2-furilmetil]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

A cím szerinti terméket (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-furil-(5-karboxietil)metil)-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidból állítjuk elő morfolinnal az irodalomból ismert szokásos eljárás alapján.

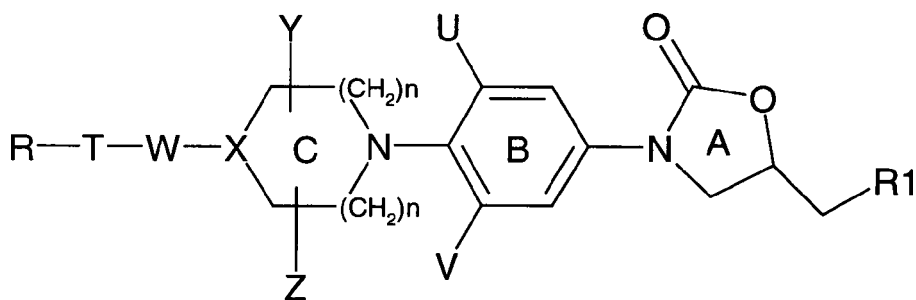
25 **69. számú vegyület: (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[5-(4-(terc-butoxikarbonil)amino-piperidin)-2-furilmetil]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid**

30 A cím szerinti terméket (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-furil-(5-karboxi)metil)-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidból állítjuk elő tionil-kloriddal és 4-(terc-butoxi-karbonil)amino-piperidinnel.

Bár a találmányi példákat konkrét megvalósulási formában ismertetjük, bizonyos módosítások és eltérések, amelyek nyilvánvalóak egy átlagos szakértő számára, ugyancsak a találmány oltalmi körébe tekintendők.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK:

1. Az I általános képletű vegyületek



I

és azok gyógyászatilag elfogadható sói, enantiomerjei, diasztereomerjei, N-oxidjai, „prodrug”-jai vagy metabolitjai, ahol

T jelentése 5-7 tagú heterociklusos gyűrű, aril-, szubsztituált aril-csoport, mely a C gyűrűhöz egy W linkeren keresztül kapcsolódik, a heterociklusos- és az aril gyűrűk további szubsztituenseit R jelenti,

ahol R jelentése -CN, -COR₅, -COOR₅, -N(R₆R₇), -CON(R₆R₇), -CH₂NO₂, -NO₂, -CH₂R₈, -CHR₉, -CH=N-OR₁₀, -C=CH-R₅ csoport, ahol R₅ jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, aril-, heteroaril-csoport, R₆ és R₇ jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoport; R₈ és R₉ jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal, vagy -OR₄, -SR₄, -N(R₆R₇) csoporttal van szubsztituálva, ahol R₄ jelentése hidrogén atom, 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal vagy OH-csoporttal van szubsztituálva és R₆ és R₇ jelentése azonos az előzőekben megadottal, R₁₀ jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril- heteroaril-csoport;

n jelentése 0-3 közötti egész szám;

X jelentése $-\text{CH}-$, $-\text{CH-S}-$, $-\text{CH-O}-$ csoport és nitrogén atom;

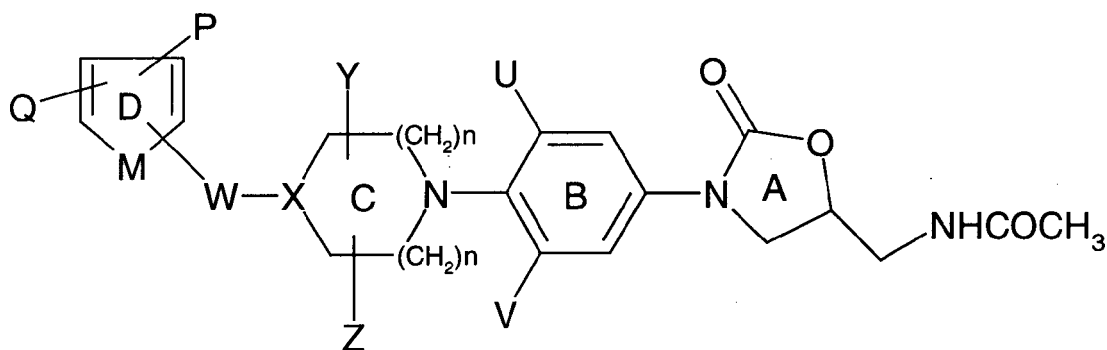
Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-16 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-csoport, és 0-3 szénatomos áthidaló-csoport;

U és V jelentése egymástól függetlenül tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal van szubsztituálva, előnyösen U és V jelentése hidrogén vagy fluor atom;

W jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_{11})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2(\text{R}_{11})\text{N}-$, $-\text{CH}(\text{R}_{11})-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2(\text{CO})-$, $-\text{NH}-$ csoport, ahol R_{11} jelentése tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-, heteroaril-csoport;

R_1 jelentése $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_2$ csoport, ahol R_2 jelentése hidrogén atom, 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal vagy $-\text{OH}-$ csoporttal van szubsztituálva, továbbá $-\text{N}(\text{R}_3, \text{R}_4)$, $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{S})\text{R}_3$, $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{S})\text{SR}_3$ csoport, ahol R_2 jelentése azonos az előzőekben megadottal, R_3 , R_4 egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal vagy $-\text{OH}$ csoporttal van szubsztituálva.

2. A II általános képletű vegyületek



II

és azok gyógyászatilag elfogadható sói, enantiomerjei, diasztereomerjei, N-oxidjai, „prodrug”-jai vagy metabolitjai, ahol

X jelentése $-\text{CH}-$, $-\text{CH-S}-$, $-\text{CH-O}-$ csoport és nitrogén atom;

5 Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-csoport, 0-3 szénatomos áthidaló-csoport;

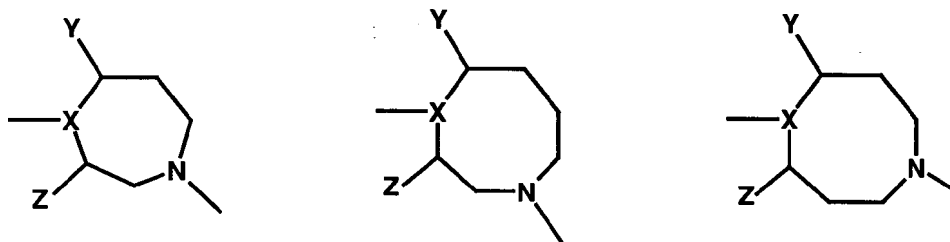
U és V jelentése egymástól függetlenül tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal van szubsztituálva, előnyösen U és V jelentése hidrogén vagy
10 fluor atom;

W jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{11})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2(\text{R}_{11})\text{N}-$, $-\text{CH}(\text{R}_{11})-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2(\text{CO})-$, $-\text{NH}-$ csoport, ahol R_{11} jelentése tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-csoport;

15 n jelentése 0-3 közötti egész szám;

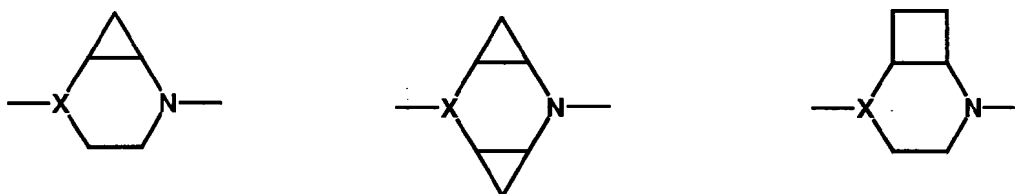
Q és P jelentése egymástól függetlenül $-\text{CN}$, $-\text{COR}_5$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{N}(\text{R}_6, \text{R}_7)$, $-\text{CON}(\text{R}_6, \text{R}_7)$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{R}_8$, $-\text{CHR}_9$, $-\text{CH}=\text{N-OR}_{10}$, $-\text{C}=\text{CH-R}_5$ csoport, ahol R_5 jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, aril-, vagy heteroaril csoport; R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoport, R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport egy vagy több F, Cl, Br, I atommal, vagy $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{N}(\text{R}_6, \text{R}_7)$ csoporttal szubsztituálva, ahol R_4 jelentése hidrogén atom, 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal vagy $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}_6, \text{R}_7)$ csoporttal van szubsztituálva, R_{10} jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-csoport, kivéve azt az esetet, amikor
20
25
30 W jelentése $-\text{CO}-$, Q és P jelentése hidrogén atom,

a II képletben a **C gyűrű** 6-8 tagú vagy nagyobb méretű és a nagyobb gyűrűkben két vagy három szénatom található minden nitrogén atom között, például:



5

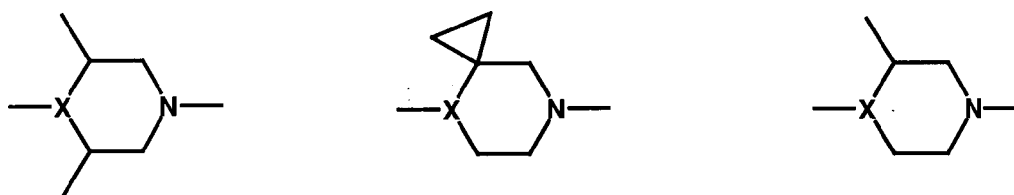
a **C gyűrűben** lehet áthidalás, hogy egy biciklusos rendszert képezzen az alábbiak szerint:



10

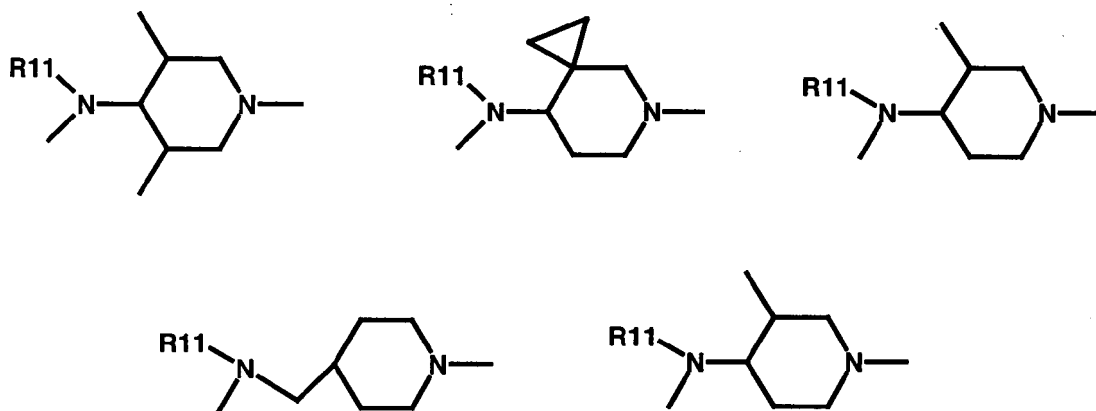
a **C gyűrű** tetszőlegesen szubsztituálva lehet Y és Z helyen alkil-csoportokkal, cikloalkil-csoportokkal, fluor atomokkal, karboxil-csoportokkal és a megfelelő észterekkel, amidokkal, szubsztituált alkil-csoportokkal vagy áthidaló alkil-csoportokkal az alábbiak szerint:

15

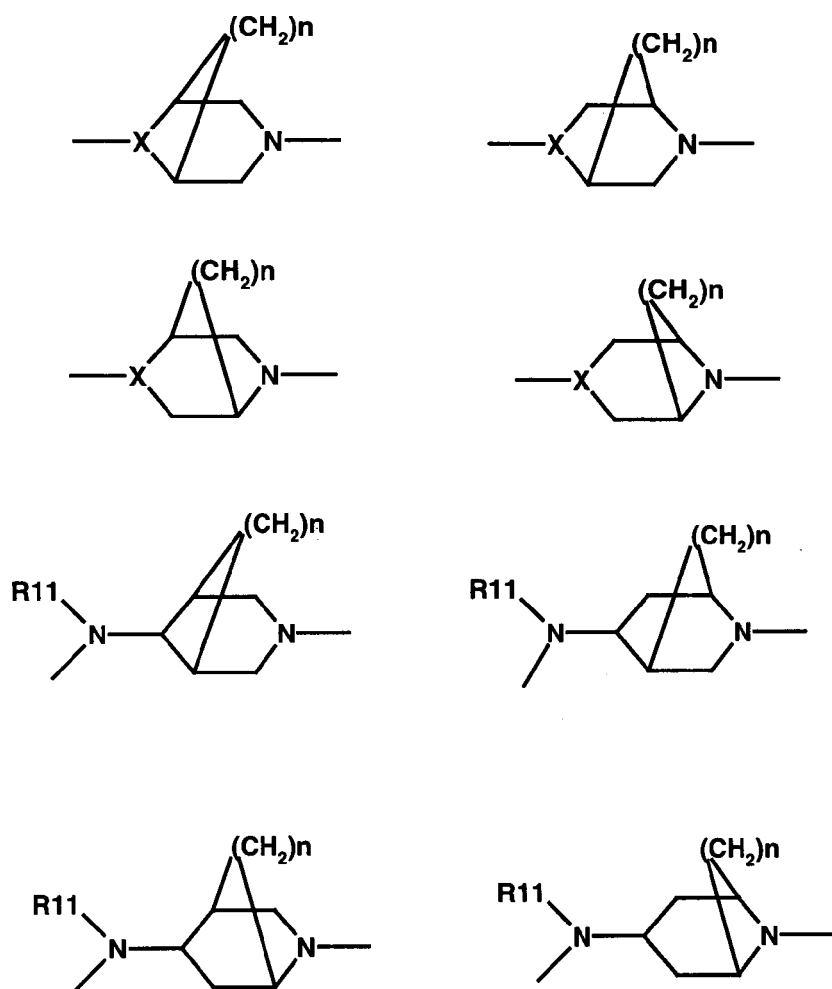


a **C gyűrű** lehet 6-tagú és X jelentése $-\text{CH}(\text{NHR}_{11})-$ csoport, előnyösek a következő gyűrűk, ahol R_{11} jelentése azonos az előzőekben megadottal.

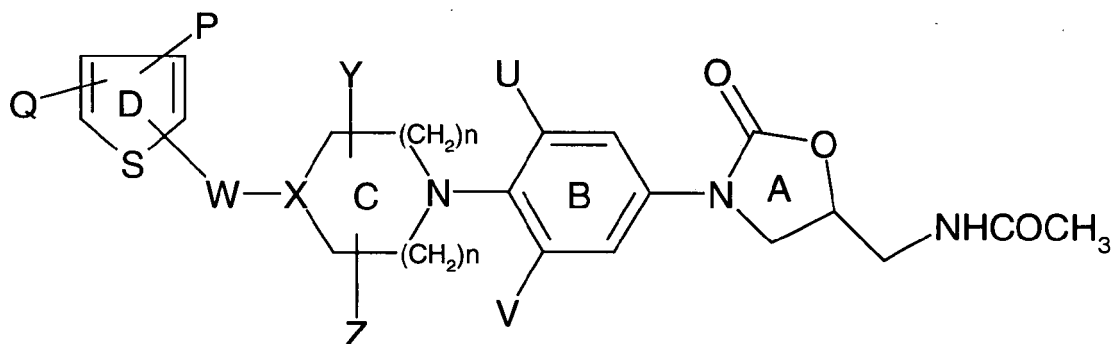
20



a fentiekén túlmenően a **C gyűrű** a következő szerkezetek egyike is lehet:



a **D** gyűrűben **M** jelentése lehet kén atom, mint azt a III általános képlet mutatja;



III

5

ahol **P**, **Q**, **U**, **V**, **X**, **Y**, **Z**, **W** és **n** jelentése azonos az előzőekben megadottal.

3. Az alábbi csoportból kiválasztott vegyületek bármelyike, nevezetesen:

- 10 1. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2-furoil)piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
2. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-formil)metil}]piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
3. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-karboxietil)metil}]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 15 4. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-(5-bróm-2-furoil)piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
5. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-(5-klórmetil-2-furoil)piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 20 6. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-(5-nitro-2-furoil)piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
7. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-(2-tienil)dikarbonil}]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
8. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(3-furoil)piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamid
- 25

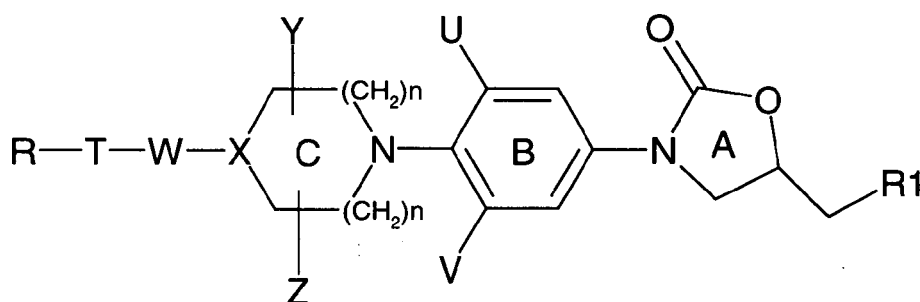
9. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-bróm)metil}]piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
10. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(5-klór)metil}]piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 5 11. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2-furilmetil)]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
12. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2-tienilmetil)]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
13. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2-tienilacetil)]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 10 14. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(4-bróm)metil}]piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
15. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-nitro)metil}]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 15 16. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-nitro)metil}]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid hidroklorid
17. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-nitro)metil}]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid citrát
18. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2-pirrolilmetil)]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 20 19. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(3-metil)metil}]piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
20. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(3-furilmetil)]piperazinil]]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 25 21. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(5-metil)metil}]piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
22. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-pirrol-(1-metil)metil}]piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
23. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(5-nitro)metil}]piperazinil]]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 30

24. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-[2-furil-{5-(N-tiomorfolinil)metil}metil]]-piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
25. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-[2-furil-{5-(N-morfolinil)metil}metil]]-piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 5 26. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-acetoximetil)metil}]]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
27. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(5-bróm)metil}]]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
28. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-(5-nitro-2-furilmetil)]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 10 29. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-(5-nitro-2-tienoil)]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid hidroklorid
30. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2',2'-difenil-2'-hidroxiacetil)]piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 15 31. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-furoil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
32. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(3-furoil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
33. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-bróm-2-furoil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 20 34. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-tienilmetil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
35. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-furilmetil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 25 36. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-formil-2-furilmetil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
37. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-karboxietil-2-furilmetil)-N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 30 38. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(2-tiofénacetil)-N-metil]aminometil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid

39. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-tienilmetil)-N-metil]amino-metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
40. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-nitro-2-furilmetil)-N-metil]amino-metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 5 41. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-furil-(5-formil)metil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
42. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-(3,5-difluor-benzoil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
43. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-(5-bróm-2-furoil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
- 10 44. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-(5-nitro-2-furoil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
45. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-3-furoil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
- 15 46. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-furoil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
47. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-2-tiofénacetil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
48. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-furilmetil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
- 20 49. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-3-furil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
50. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-furil-(5-nitro)metil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
- 25 51. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-tienil-(5-nitro)metil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
52. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-2-tienilmetil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
53. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-N-(5-metil-2-tienilmetil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
- 30

54. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-metil-2-(5-bróm)tienilmetil)aminopiperidin-1-il]-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il]metil]acetamid
55. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-formil)metil}]-homopiperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 5 56. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(2-tienilacetil)]homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
57. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-tienil-(5-nitro)metil}]-homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
58. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-(3-furilmetil)]homopiperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 10 59. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-[4-(5-difluormetil)metil}]-piperazinil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
60. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-aldoxim)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 15 61. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-aldoxim(metil-4-(N-karboxi-aminofenil-acetát)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamid
62. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-hidrazon)metil}]-piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
63. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-[4-(5-hidroximetil)metil}]-piperazinil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 20 64. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-ciano)metil}]-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
65. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-karboxi)metil}]-piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 25 66. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[5-(1,3-dioxán)-2-furilmetil]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
67. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[5-(formamido)-2-furilmetil]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
68. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[5-(morfolin-1-karbonil)-2-furilmetil]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 30

69. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[5-(4-(terc-butoxi-karbonil)aminopiperidin)-2-furilmetil]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
70. (S)-N-[[3-Fluor-4-[N-1-[4-{(Z)-2-metoxiimino-2-(2-furil)acetil}]piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 5 71. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(2-tiofénacetil)-N-metil]amino-metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
72. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-formil-2-furilmetil)-N-metil]amino-metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
73. (S)-N-[[3-[3-Fluor-[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(3-tienoil)-N-metil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
- 10 74. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-[N-1-{2-furil-[4-(5-fluormetil)metil}]piperazinil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamid
4. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy egy 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti vegyületet és valamely gyógyászatilag elfogadható hordozó anyagot tartalmaz.
- 15
5. Gyógyászati készítmény mikrobiális fertőzések kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti vegyületet vagy annak fiziológiásan elfogadható sav addíciós sóját gyógyászatilag hatékony mennyiségben és valamely gyógyászatilag elfogadható hordozó anyagot tartalmaz.
- 20
6. Emlősök mikrobiális fertőzésének kezelésére vagy megelőzésére szolgáló eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett emlősnek az 5. igénypont szerinti gyógyászati készítményt adjuk.
- 25
7. Eljárás az I általános képletű vegyületek



I

és azok gyógyászatilag elfogadható sói, enantiomerjei, diasztereomerjei, N-oxidjai, „prodrug”-jai vagy metabolitjai előállítására, ahol

5 T jelentése 5-7 tagú heterociklusos gyűrű, aril-, szubsztituált aril-csoport, mely a C gyűrűhöz egy W linkeren keresztül kapcsolódik, a heterociklusos- és az aril gyűrűk további szubsztituenseit R jelenti,

ahol R jelentése -CN, -COR₅, -COOR₅, -N(R₆R₇), -CON(R₆,R₇), -CH₂NO₂, -NO₂, -CH₂R₈, -CHR₉, -CH=N-OR₁₀, -C=CH-R₅ csoport, ahol R₅ jelentése hidrogén atom, 10 tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, aril-, heteroaril-csoport, R₆ és R₇ jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoport; R₈ és R₉ jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport, 15 mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal, vagy -OR₄, -SR₄, -N(R₆,R₇) csoporttal van szubsztituálva, ahol R₄ jelentése hidrogén atom, 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal vagy OH-csoporttal van szubsztituálva és R₆ és R₇ jelentése azonos az előzőekben megadottal, R₁₀ jelentése hidrogén atom, 20 tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril- heteroaril-csoport;

n jelentése 0-3 közötti egész szám;

X jelentése -CH-, -CH-S-, -CH-O- csoport és nitrogén atom;

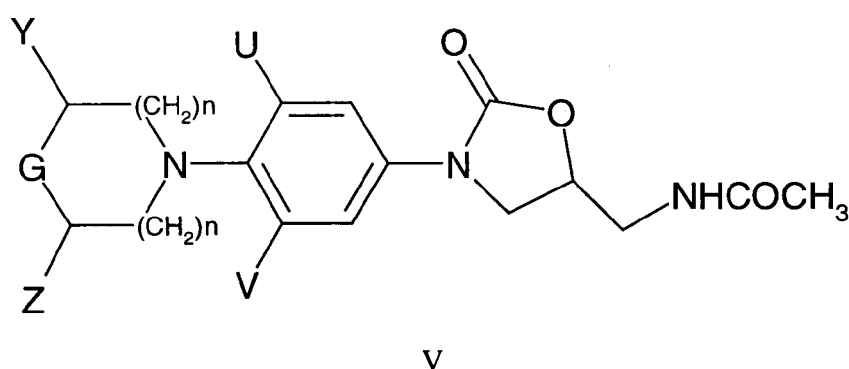
Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-16 szénatomos alkil-, 3-12 25 szénatomos cikloalkil-csoport, és 0-3 szénatomos áthidaló-csoport;

U és V jelentése egymástól függetlenül tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal van szubsztituálva, előnyösen U és V jelentése hidrogén vagy fluor atom;

5 W jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{11})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2(\text{R}_{11})\text{N}-$, $-\text{CH}(\text{R}_{11})-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2(\text{CO})-$, $-\text{NH}-$ csoport, ahol R_{11} jelentése tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-, heteroaril-csoport;

10 R_1 jelentése $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_2$ csoport, ahol R_2 jelentése hidrogén atom, 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal vagy $-\text{OH}$ -csoporttal van szubsztituálva, $-\text{N}(\text{R}_3, \text{R}_4)$, $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{S})\text{R}_3$, $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{S})\text{SR}_3$ csoport, ahol R_2 jelentése azonos az előzőekben megadottal, R_3 , R_4 egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal vagy $-\text{OH}$ csoporttal van szubsztituálva,

15 azzal jellemezve, hogy egy V általános képletű amin-származékot

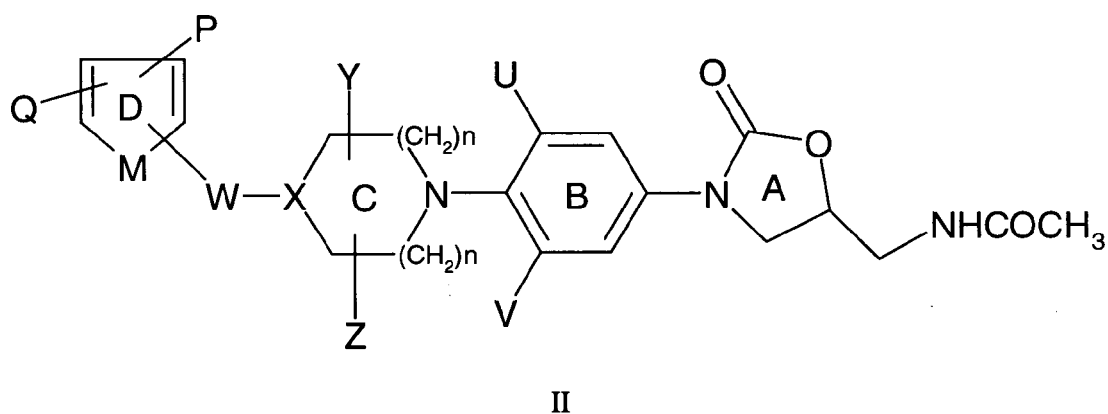


20 egy R-T-W-R_{12} képletű heterociklusos vegyülettel reagáltatjuk, ahol a V általános képletű aminokban G jelentése $-\text{NH}$, $-\text{CH}(\text{NHR}_{13})$, $-\text{CH-CH}_2\text{NHR}_{13}$ csoport, ahol R_{13} jelentése hidrogén atom, etil-, metil-, izopropil-, acetyl-, ciklopropil-, alkoxi- vagy acetyl-csoport, és Y, Z, U, V, R_1 , n, R, T és W jelentése azonos az előzőekben

25

megadottal, R_{12} jelentése valamely megfelelő távozó csoport, például fluor, klór vagy bróm atom, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$ vagy $-OC_6H_5$ csoport.

8. Eljárás olyan 7. igénypontban megadott I általános képletű vegyületek előállítására
5 - ahol $W = CH_2$ és $R-T-W-R_{12}$ jelentése valamely ötagú heterociklusos gyűrű
aldehyd-csoporttal szubsztituálva -, azzal jellemezve, hogy az I képletű vegyületet
reduktív aminálással állítjuk elő.
9. Eljárás olyan 7. igénypontban megadott I képletű vegyületek előállítására, ahol $W =$
10 CO és $R-T-W-R_{12}$ jelentése valamely ötagú heterociklusos gyűrű karbonsav-
csoporttal szubsztituálva, azzal jellemezve, hogy az V képletű amino vegyületet
aktív észterrel acilezzük valamely kondenzáló ágens, például 1,3-dicklohexil-
karbodiimid vagy 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etil-karbodiimid jelenlétében.
- 15 10. Eljárás a II képletű vegyületek előállítására



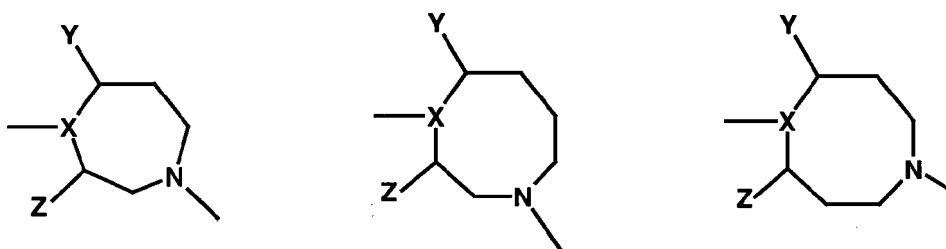
- 20 ahol
- n jelentése 0-3 közötti egész szám;
- X jelentése $-CH-$, $-CH-S-$, $-CH-O-$ csoport és nitrogén atom;
- Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-csoport, 0-3 szénatomos áthidaló-csoport;

U és V jelentése egymástól függetlenül tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal van szubsztituálva, előnyösen U és V jelentése hidrogén vagy fluor atom;

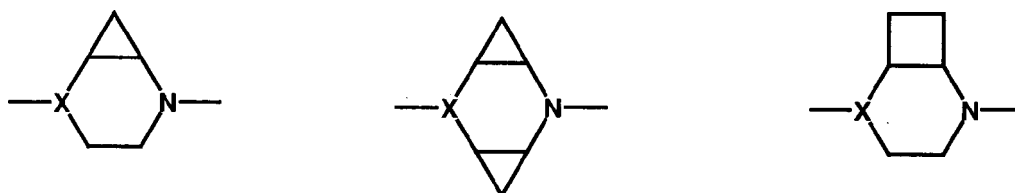
5 W jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{11})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2(\text{R}_{11})\text{N}-$, $-\text{CH}(\text{R}_{11})-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2(\text{CO})-$, $-\text{NH}-$ csoport, ahol R_{11} jelentése tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-csoport; és

10 Q és P jelentése egymástól függetlenül $-\text{CN}$, $-\text{COR}_5$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{N}(\text{R}_6, \text{R}_7)$, $-\text{CON}(\text{R}_6, \text{R}_7)$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{R}_8$, $-\text{CHR}_9$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{OR}_{10}$, $-\text{C}=\text{CH}-\text{R}_5$ csoport, ahol R_5 jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, aril-, vagy heteroaril csoport; R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoport, R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport egy vagy több F, Cl, Br, I atommal, vagy $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{N}(\text{R}_6, \text{R}_7)$ csoporttal szubsztituálva, ahol R_4 jelentése azonos az előzőekben megadottal, R_{10} jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-csoport, kivéve azt az esetet, amikor W jelentése $-\text{CO}-$, Q és P jelentése hidrogén atom,

a II képletben a C gyűrű 6-8 tagú vagy nagyobb méretű és a nagyobb gyűrűkben két vagy három szénatom található minden nitrogén atom között, például:



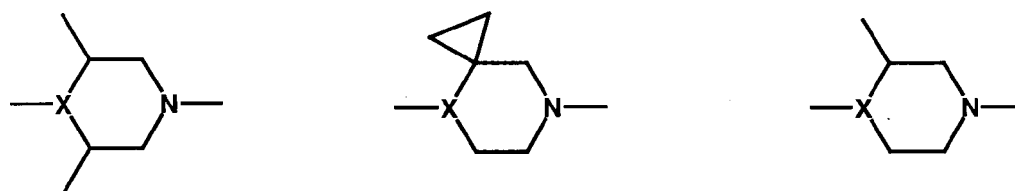
a **C gyűrűben** lehet áthidalás, hogy egy biciklusos rendszert képezzen az alábbiak szerint:



5

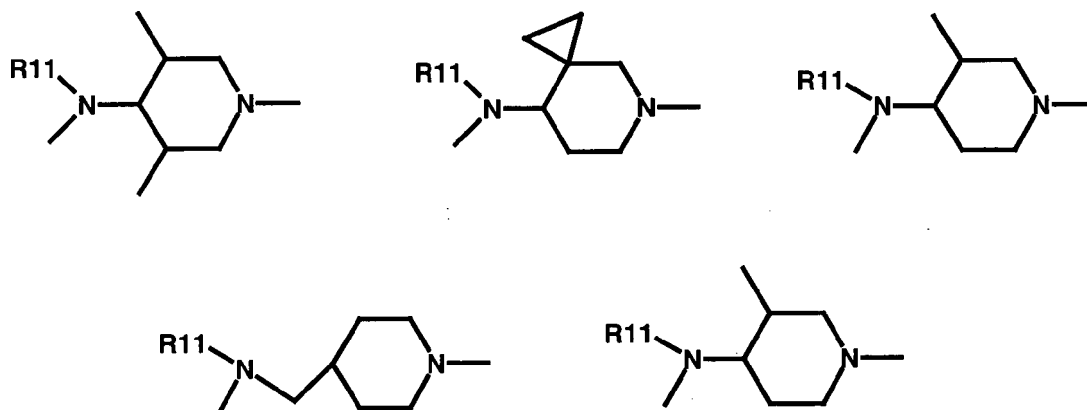
a **C gyűrű** tetszőlegesen szubsztituálva lehet Y és Z helyen alkil-csoportokkal, cikloalkil-csoportokkal, fluor atomokkal, karboxil-csoportokkal és a megfelelő észterekkel, amidokkal, szubsztituált alkil-csoportokkal vagy áthidaló alkil-csoportokkal az alábbiak szerint:

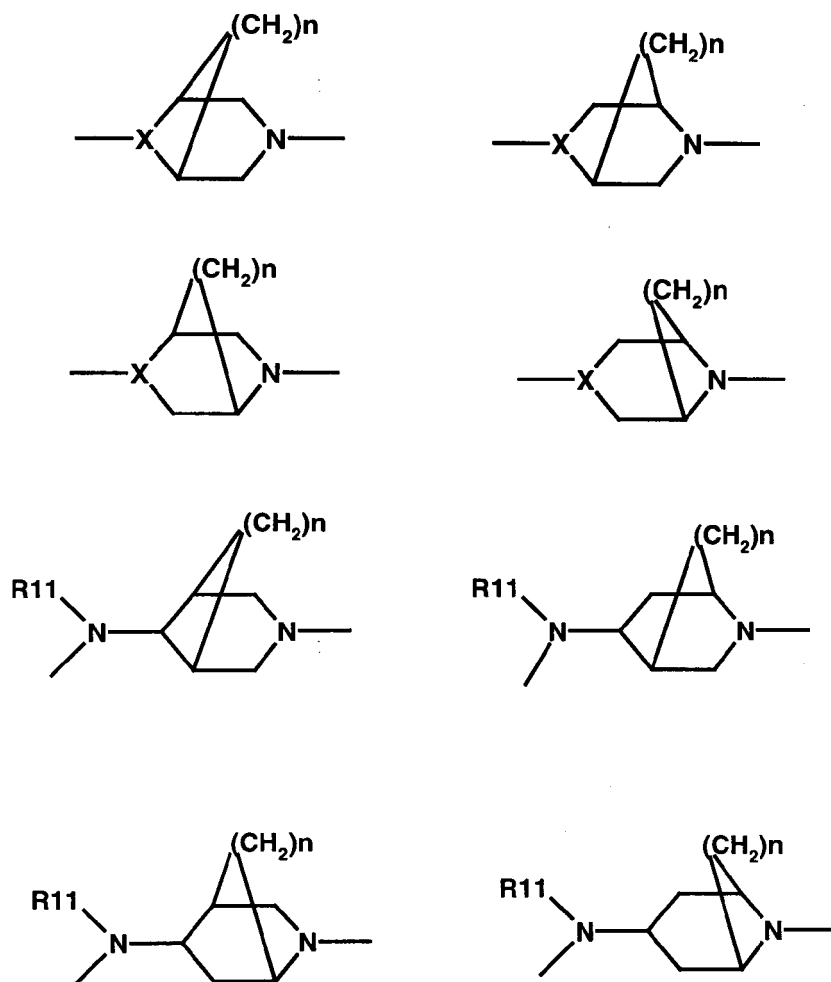
10



a **C gyűrű** 6-tagú lehet és X jelentése $-\text{CH}(\text{NHR}_{11})-$ csoport, előnyösek a következő gyűrűk, ahol R_{11} jelentése azonos az előzőekben megadottal.

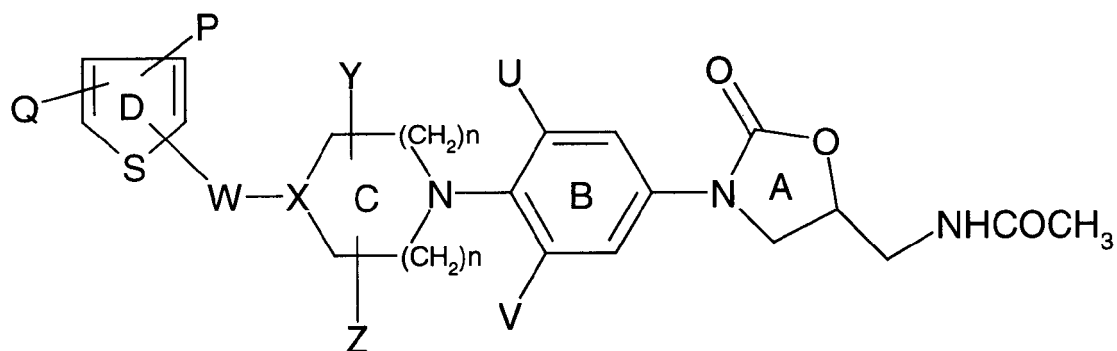
15





5

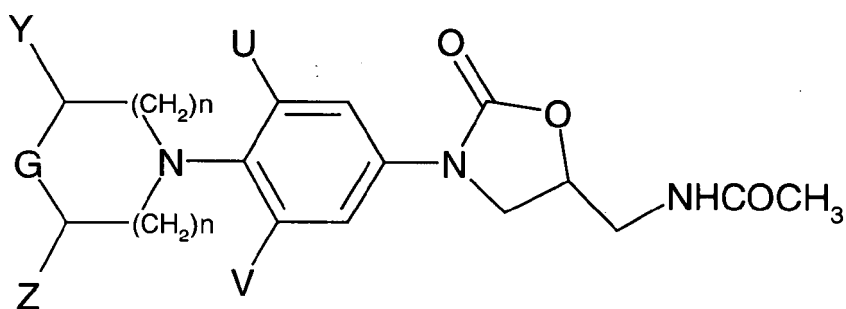
valamint a III általános képletű vegyületek, ahol a **D-gyűrűben** M jelentése kén atom



III

ahol P, Q, U, V, X, Y, Z, W és n jelentése a III képletben azonos az előzőekben megadottal, azzal jellemezve, hogy a V általános képletű vegyületet

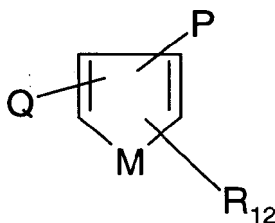
5



V

a VI általános képletű vegyülettel reagáltatjuk,

10



VI

ahol P, Q, R₁₂, Y, Z, G, n, U és V jelentése azonos az előzőekben megadottal.

15

11. Eljárás a 10. igénypontban megadott II általános képletű vegyületek – ahol a szubsztituensek jelentése megegyezik a 2. igénypontban megadottal - előállítására, azzal jellemezve, hogy a reakciót valamely megfelelő oldószerben, például dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, etanolban vagy etilén-glikolban, -70 °C és 180 °C közötti megfelelő hőmérsékleten, valamely bázis, például trietil-amin, diizopropil-amin, kálium-karbonát vagy nátrium-bikarbonát jelenlétében hajtjuk végre.

20

12. Eljárás a 10. igénypontban megadott II általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a VI képletű vegyület furaldehid és a V képletű amin redukzív alkilezését valamely redukálószerrel hajtjuk végre.

5

13. Eljárás a 10. igénypontban megadott II általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy VI általános képletű vegyületként furánsavat alkalmazunk.

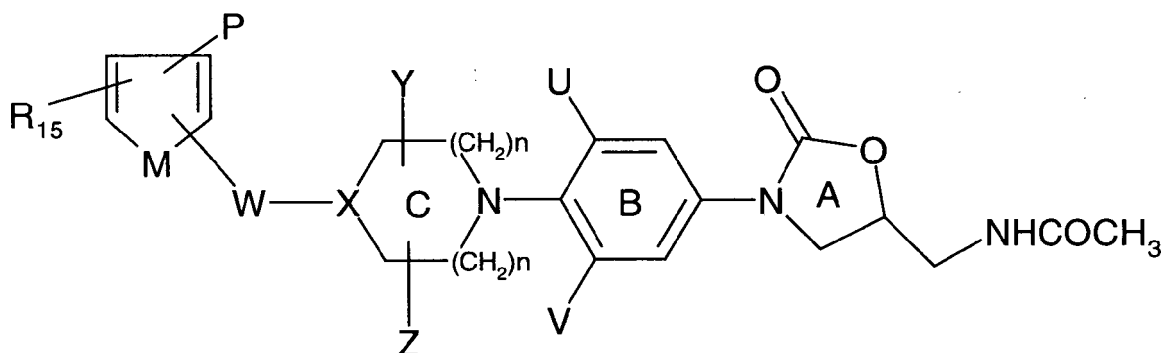
10

14. Eljárás azon a 10. igénypontban megadott II általános képletű vegyületek előállítására, ahol a II általános képletű vegyületek karbonil összekötő csoportot („linker”) tartalmaznak, azzal jellemezve, hogy a VI általános képletű heteroaromás vegyületet, beleértve az N-metil-pirrolozt is, a V általános képletű intermedier aminnal reagáltatjuk, trifoszgén vagy foszgén jelenlétében és a karbonil összekötő csoportokat úgy alakítjuk ki a molekulában, hogy 3-bróm-tiofént és a V képletű amint reagáltatjuk szén-monoxiddal, valamely katalizátor, például $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ jelenlétében, valamint a meghosszabbított láncú pirrolokat, melyek dikarbonil összekötő csoportokat tartalmaznak, úgy kapjuk, hogy a V képletű amint oxalil-kloriddal kezeljük.

15

20

15. Eljárás a VIII általános képletű vegyületek előállítására,



VIII

ahol

n jelentése 0-3 közötti egész szám;

X jelentése -CH-, -CH-S-, -CH-O- csoport és nitrogén atom;

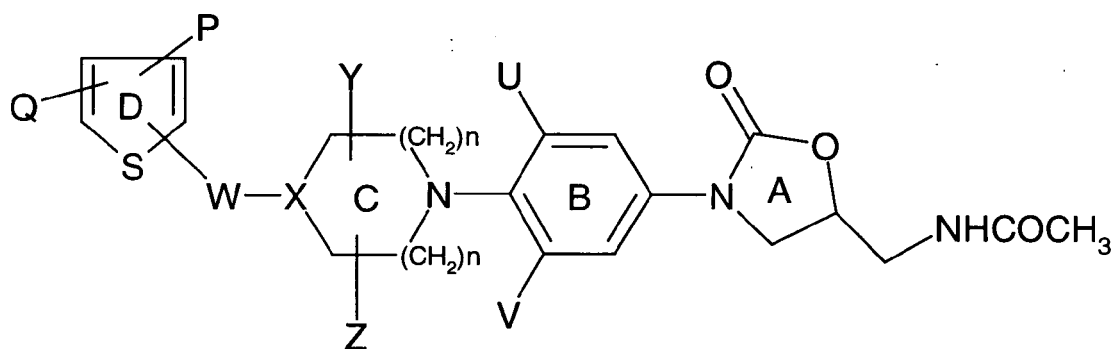
Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-csoport, 0-3 szénatomos áthidaló-csoport;

5 U és V jelentése egymástól függetlenül tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport, mely egy vagy több F, Cl, Br, I atommal van szubsztituálva, előnyösen U és V jelentése hidrogén vagy fluor atom;

10 W jelentése -CH₂-, -CO-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂N(R₁₁)CH₂-, -CH₂(R₁₁)N-, -CH(R₁₁)-, -S-, -CH₂(CO)-, -NH- csoport, ahol R₁₁ jelentése tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-csoport;

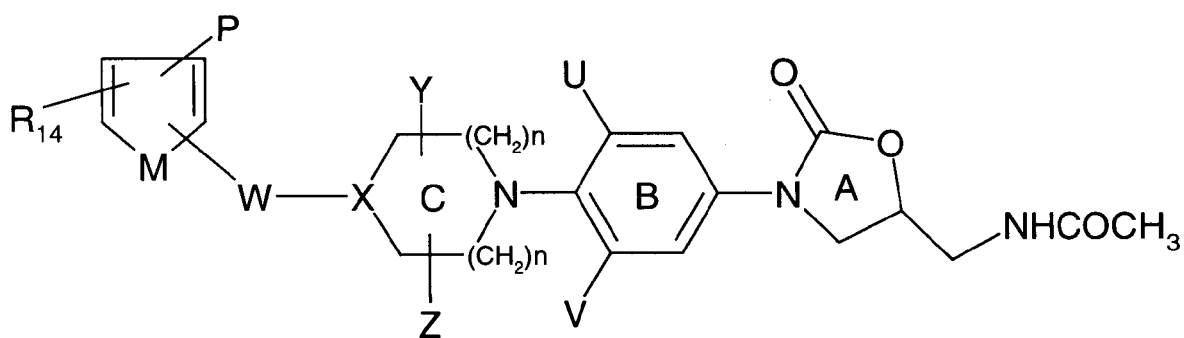
15 Q és P jelentése egymástól függetlenül -CN, -COR₅, -COOR₅, -N(R₆,R₇), -CON(R₆,R₇), -CH₂NO₂, -NO₂, -CH₂R₈, -CHR₉, -CH=N-OR₁₀, -C=CH-R₅ csoport, ahol R₅ jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, aril-, vagy heteroaril csoport; R₆ és R₇ jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoport, R₈ és R₉ jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, F, Cl, Br atom, 1-12 szénatomos alkil-csoport egy vagy több F, Cl, Br, I atommal, vagy -
20 OR₄, -SR₄, -N(R₆,R₇) csoporttal szubsztituálva, ahol R₄ jelentése azonos az előzőekben megadottal, R₁₀ jelentése hidrogén atom, tetszőlegesen szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-csoport, kivéve azt az esetet, amikor W jelentése -CO-, Q és P jelentése hidrogén atom,

25 a III képletű vegyületek, ahol M jelentése kén atom



III

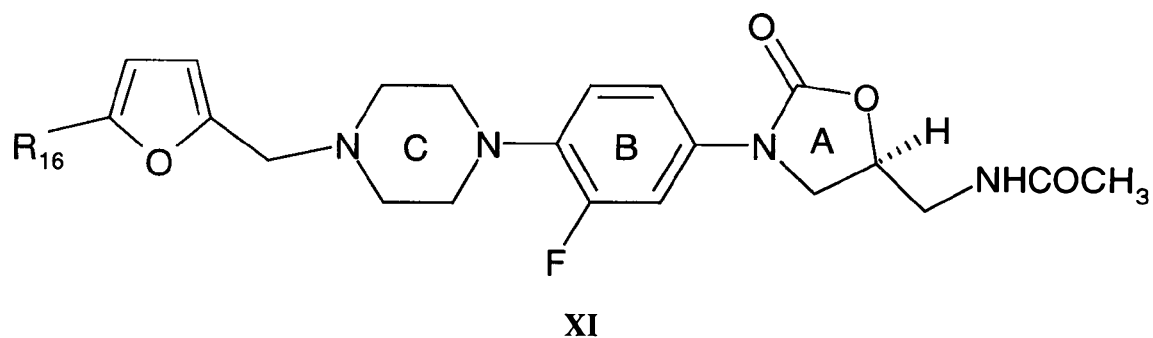
és R_{15} jelentése azonos Q jelentésével az előzőekben megadottak szerint, azzal
5 jellemezve, hogy a VII képletű vegyületet alakítjuk át



VII

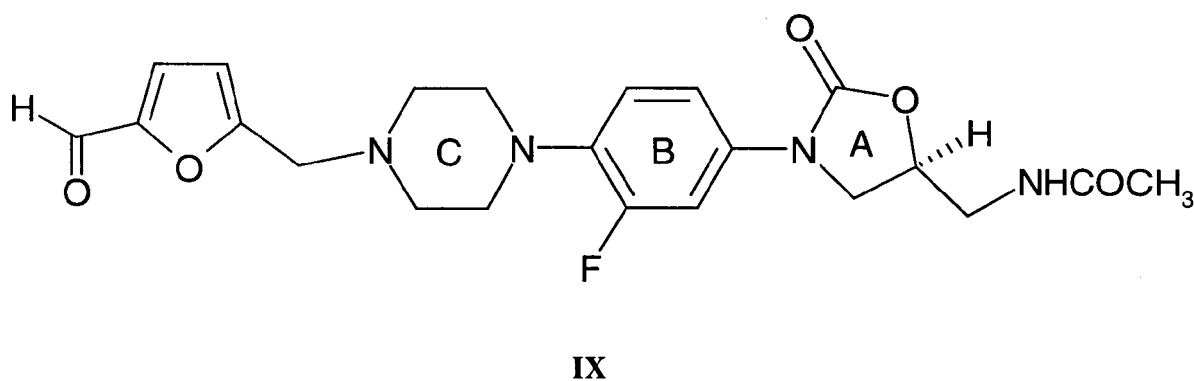
ahol U, V, Y, Z, X, W, P, Q, n és M jelentése azonos az előzőekben megadottal és
10 R_{14} jelentése bármely olyan csoport, mely egytől öt lépésben átalakítható R_{15} csoporttá.

16. Eljárás a XI általános képletű vegyületek előállítására



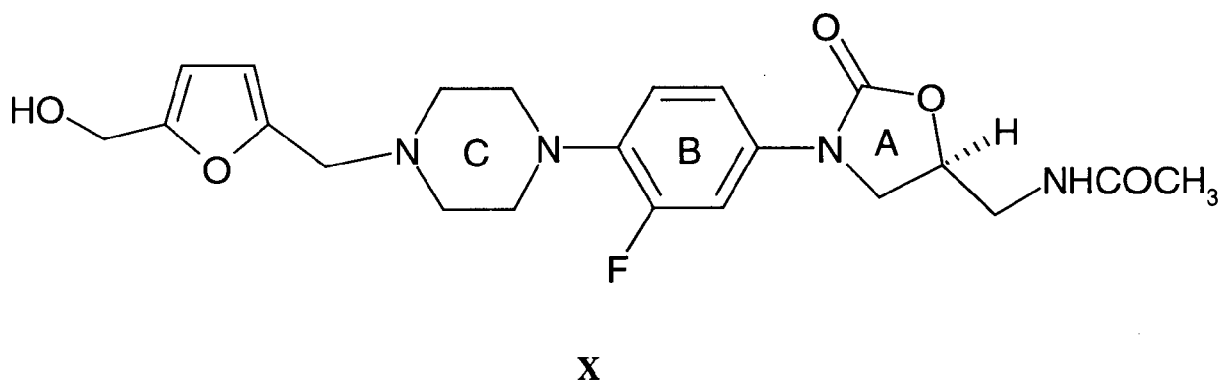
(ahol: $R_{16} = -CH_2F$ vagy $-CH_2F_2$), azzal jellemezve, hogy a IX képletű vegyületet

5



10

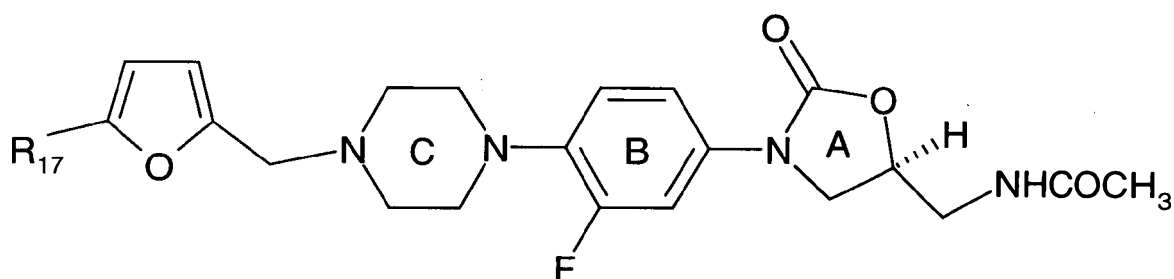
nátrium-borohidriddel reagáltatjuk, így a X képletű vegyületet kapjuk,



15

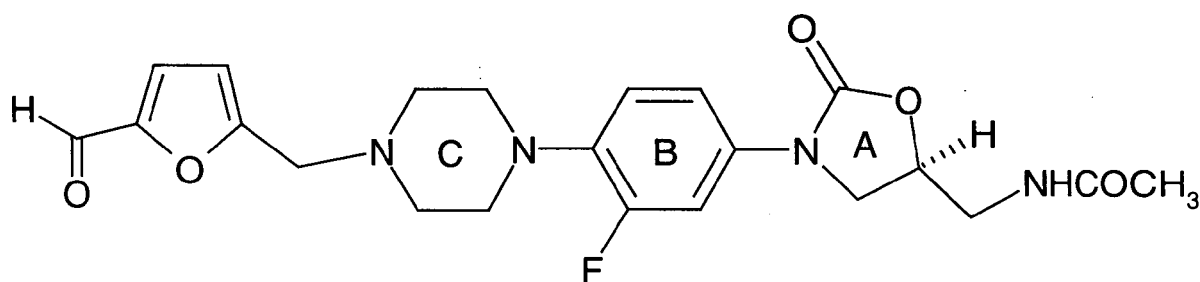
amelyet tovább reagáltatunk dietilamino-kén-trifluoriddal és így a XI képletű vegyületet nyerjük.

17. Eljárás a XII általános képletű vegyületek egy csoportjának előállítására



XII

5 ahol $R_{17} = -CH=N-OH$, azzal jellemezve, hogy a IX képletű (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-[4-(5-formil)metil]}]piperazinil]fenil-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot

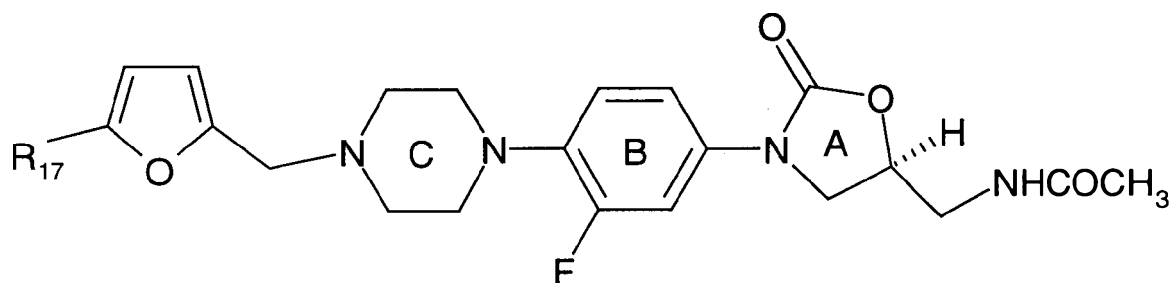


IX

10

hidroxil-aminnal reagáltatjuk.

18. Eljárás a XII általános képletű vegyületek egy csoportjának előállítására

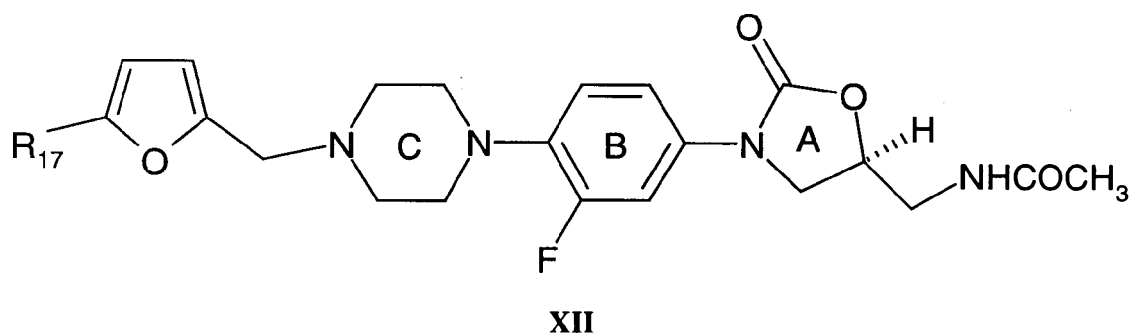


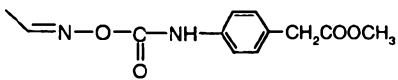
XII

15

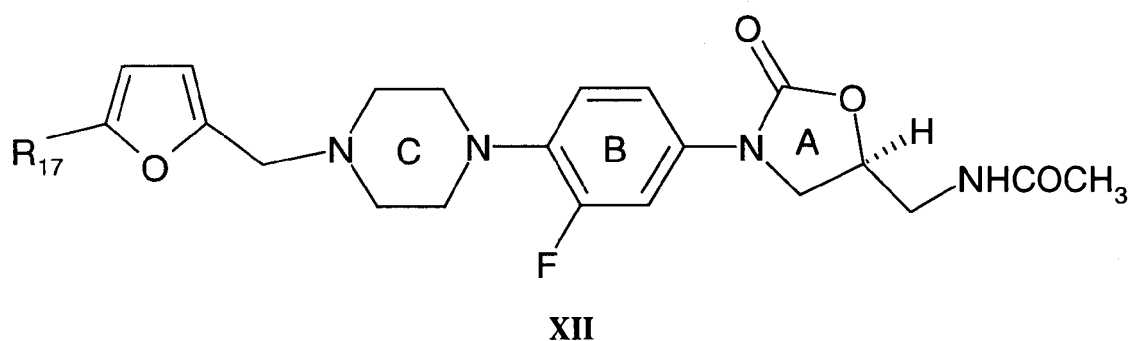
ahol $R_{17} = -CH=N-NH_2$, azzal jellemezve, hogy a IX képletű (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(4-(5-formil)metil})piperazinil]fenil-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot hidrazin-hidráttal reagáltatjuk.

5 19. Eljárás azon XII képletű vegyület előállítására



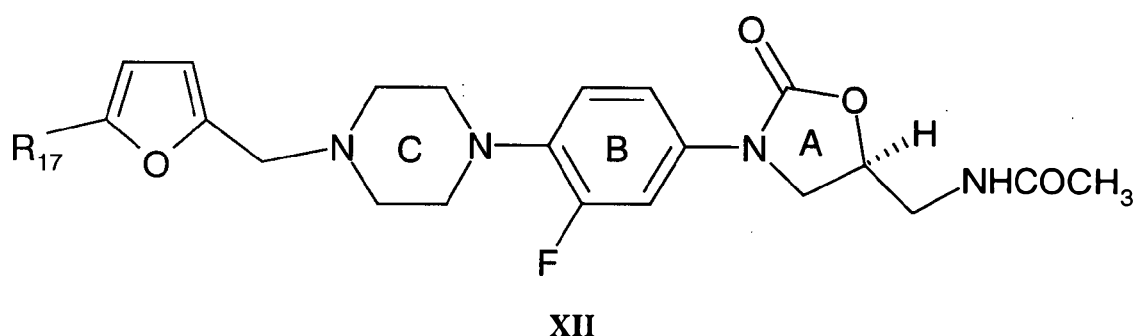
10 ahol $R_{17} =$ , azzal jellemezve, hogy az (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-aldoxim)metil})piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot izocianáttal reagáltatjuk.

15 20. Eljárás a XII általános képletű vegyületek egy csoportjának előállítására,

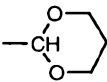


20 ahol $R_{17} = -CN$, azzal jellemezve, hogy az (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-aldoxim)metil})piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot trifluormetán-szulfonsav-anhidriddel és trietil-aminnal reagáltatjuk.

21. Eljárás a XII általános képletű vegyületek egy csoportjának előállítására

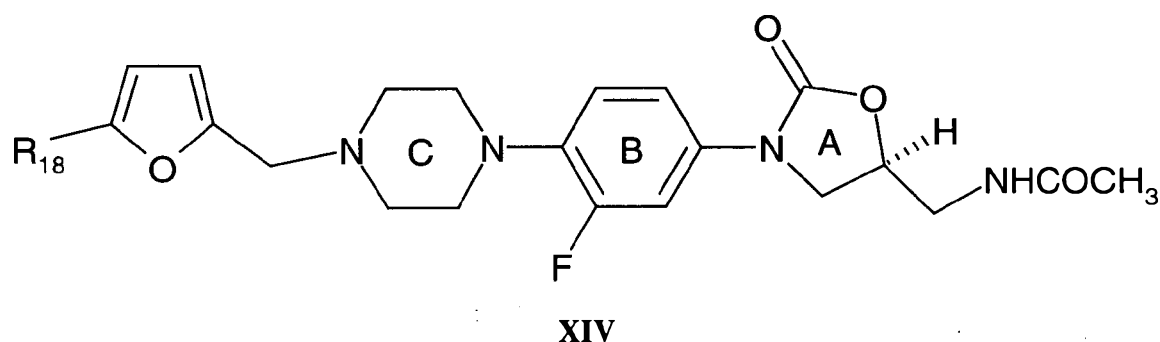


5

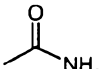
ahol $R_{17} =$ , azzal jellemezve, hogy az (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-furil-[4-(5-formil)metil]]piperazinil]-fenil-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot 1,3-propán-diollal és BF_3 -éteráttal reagáltatjuk.

10

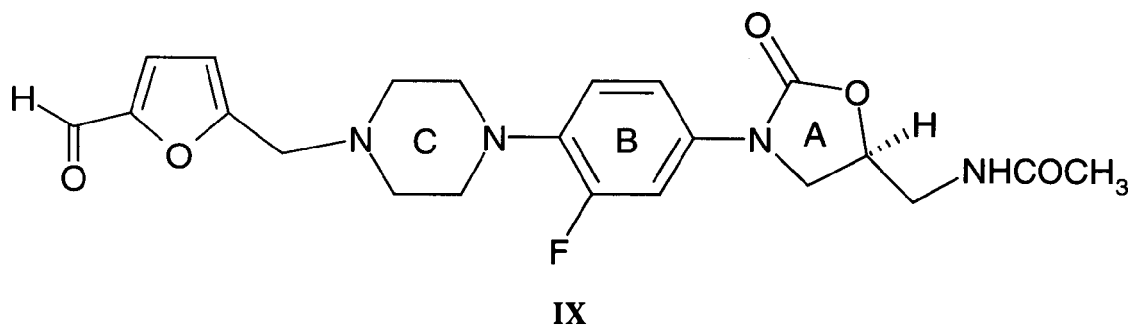
22. Eljárás olyan XIV általános képletű vegyület előállítására,



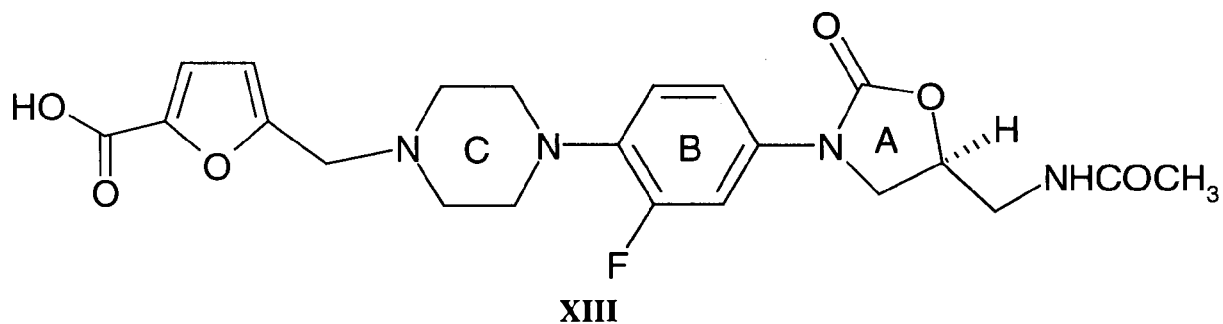
15

ahol $R_{18} =$ , azzal jellemezve, hogy a IX képletű (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-(2-furil-[4-(5-formil)metil]]piperazinil]-fenil-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot Ag_2O -val reagáltatjuk,

20

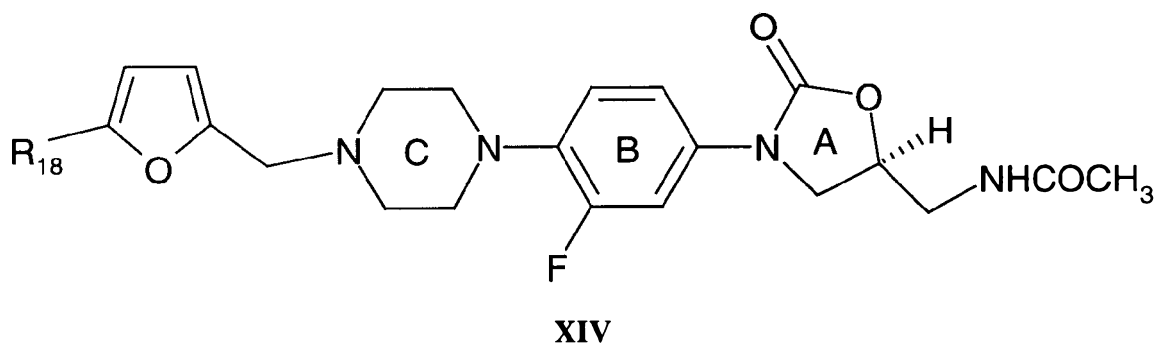


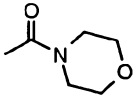
- 5 majd a kapott XIII képletű (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-karboxi)metil}piperazinil]fenil-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidot

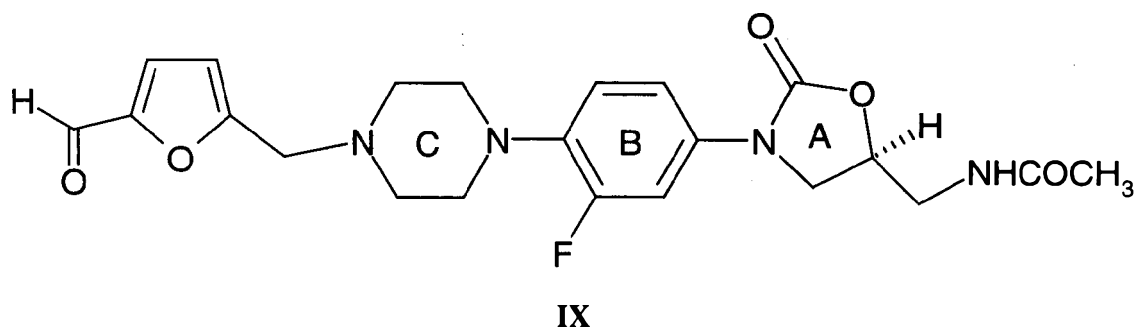


- 10 vizes ammóniával reagáltatjuk és így kapjuk a XIV általános képletű vegyületet.

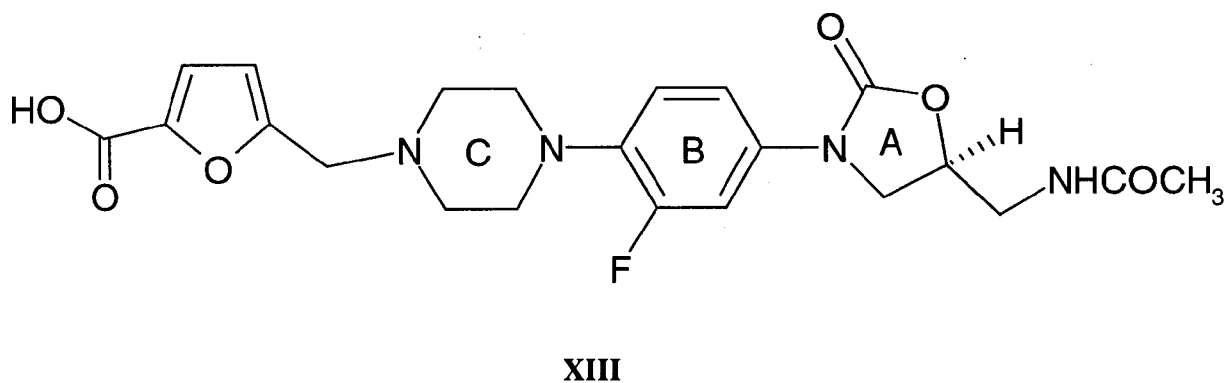
23. Eljárás olyan XIV képletű vegyület előállítására,



ahol $R_{18} =$ , azzal jellemezve, hogy a IX képletű (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-[4-(5-formil)metil}]piperazinil]-fenil-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot Ag_2O -val reagáltatjuk,

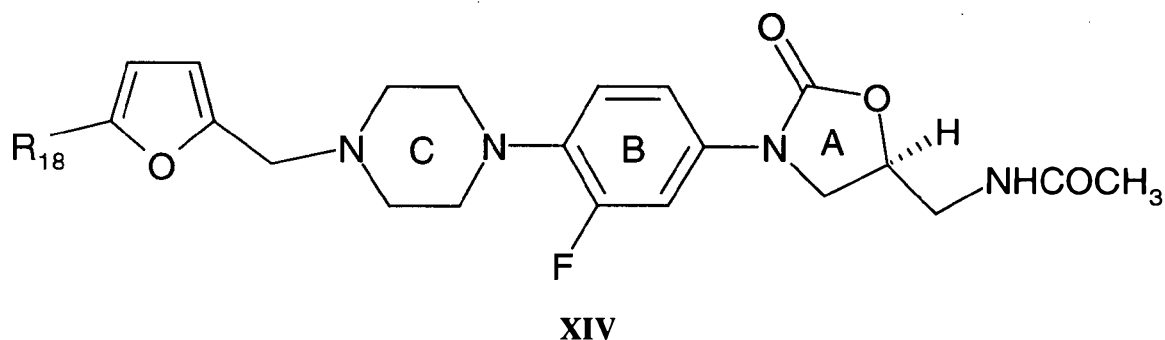


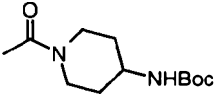
és az így kapott XIII képletű (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-karboxi)metil}]piperazinil]fenil-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamidot,

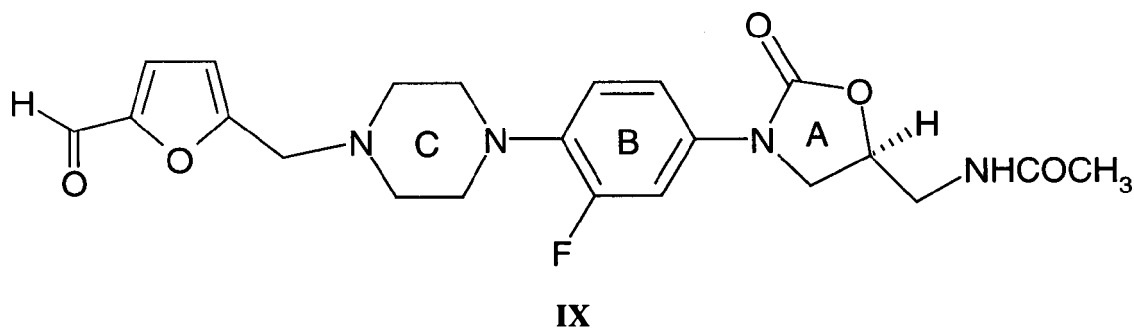


15 morfolinnal reagáltatjuk oxalil-klorid jelenlétében és így kapott XIV képletű vegyületet nyerjük.

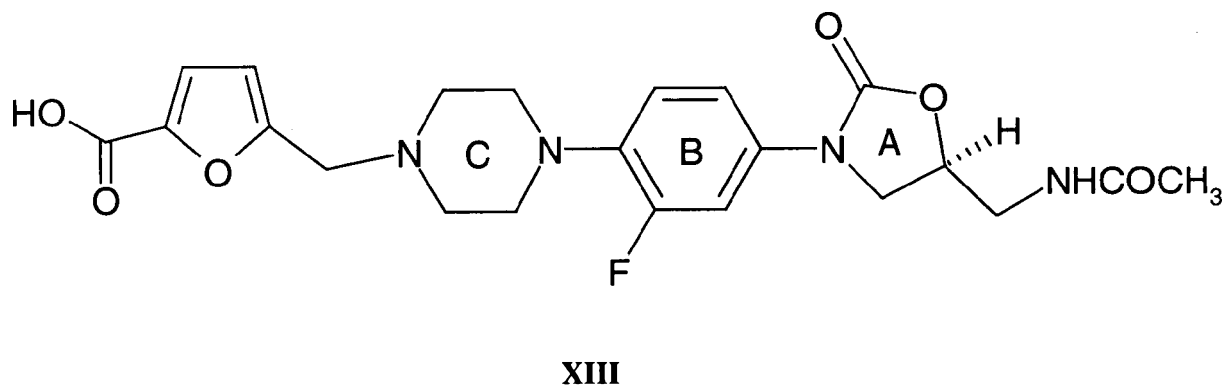
24. Eljárás azon XIV képletű vegyület előállítására



ahol $R_{18} =$ , azzal jellemezve, hogy a IX képletű (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-[4-(5-formil)metil]]piperazinil]-fenil-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot Ag_2O -val reagáltatjuk,



így a XIII képletű (S)-N-[[3-fluor-4-[N-1-[4-{2-furil-(5-karboxi)metil}piperazinil]fenil-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamidot kapjuk,



melyet tionil-kloriddal és 4-(terc-butoxi-karbonil)amino-piperidinnel reagáltatunk és az így kapott XIV képletű vegyületet kinyerjük.

5

A bejelentő helyett a meghatalmazott:

DR. ASBÓTH · DR. BICZI & TÁRSA
ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI IRODA
1535 Budapest, Pf: 901.

(Dr. ASBÓTH Domokos)

megy. név

2003. 10. 17.

TK