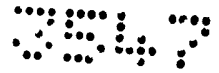


2173/95

75035



6-tagú, nitrogéntartalmú heteroaril-oxazolidinonok  
az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és eljárás  
előállítására

K I V O N A T KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

I ált. képletű

A találmány tárgya 6-tagú nitrogéntartalmú heteroaril-

-oxazolidinonok, eljárás a vegyületek előállítására és

alkalmazásuk különösen antibakteriális gyógyszerkészítményként,  
ahol a képletben:

$R_1$  jelentése aminos, hidroxil-,  $-OR^2$ ,  $-O-SO_2R_3$  vagy  
 $-NR_4R_5$  ált. képletű csoport

$D$  jelentése egy menatomon keresztül közvetlenül kapcsolódó  
6-tagú aromás heterociklus, amely legalább egy nitro-  
genatomot tartalmaz vagy  
egy menatomon keresztül kapcsolódó 6-tagú bi- vagy  
tricyklusos aromás csoport, amely legalább egy nitro-  
genatomot tartalmaz, vagy  
 $\beta$ -karbonyl-3-él vagy a 6-gyűrűn közvetlenül kapcsol-  
ódó indolizinil-csoport, ahol a gyűrűk adott  
erőben megfelelő hidrogénatomok különböző csoportokkal  
helyettesítettek lehetnek.

Budapest

Jellemző képlet: (1)

2173/95



KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

A

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**6-tagú, nitrogéntartalmú heteroaril-oxazolidinonok,** *át  
szedtet körülírását azonos szerkezetű heteroaril-oxazolidinonok és aminosav-  
-analógok*

A jelen találmány 6-tagú nitrogéntartalmú heteroaril-oxazolidinonokra, a vegyületek előállítására és gyógyszerként, különösen antibakteriális gyógyszerként történő alkalmazására vonatkozik.

Az 5 254 577, 4 705 799 számú amerikai egyesült államokbeli, a 311 090 számú európai, a 4 801 600, 4 921 869, 4 965 268 számú amerikai egyesült államokbeli, a 312 000 számú európai szabadalmi leírásokból és a C.H. Park és munkatársai, J. Med. Chem. 35, 1156 (1992) irodalmi helyről ismeretesek antibakteriális hatású N-aril-oxazolidinonok.

Ezen kívül a D helyén piridilcsoportot és R<sup>1</sup> helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a PCT WO 93/22298 számú publikációban említik, mint közbelső termékeket, de ott se konkrét vegyületeket, se farmakológiai hatást nem említenek.

A jelen találmány (I) általános képletű 6-tagú nitrogéntartalmú heteroaril-oxazolidinonokra, valamint sóikra

82085-1174-KY/KmO



és N-oxidjaikra vonatkozik, ahol

R<sup>1</sup> jelentése azido-, hidroxil- vagy -OR<sup>2</sup>, O-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> vagy -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> általános képletű csoport, amelyben

R<sup>2</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 8 szénatomos acil- vagy hidroxil védőcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, amely adott esetben egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal van helyettesítve,

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> azonos vagy különböző, és jelentésük 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport, hidrogénatom, fenil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil- vagy amino-védőcsoport, vagy

R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> jelentése -CO-R<sup>6</sup> általános képletű csoport, amelyben

R<sup>6</sup> jelentése 3 - 6 szénatomos cikloalkil-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil-, fenilcsoport vagy hidrogénatom,

D jelentése egy szénatomon keresztül közvetlenül kapcsolódó 6-tagú aromás heterociklus, amely legalább egy nitrogénatomot tartalmaz, vagy

egy szénatomon keresztül kapcsolódó 6-tagú bi- vagy triciklusos aromás csoport, amely legalább egy nitrogéntartalmú gyűrűt tartalmaz, vagy

β-karbolin-3-il vagy a 6-gyűrűn közvetlenül kapcsolódó indolizinil-csoport, ahol a ciklusok adott esetben legfeljebb háromszor azonos vagy különböző csoporttal vannak

helyettesítve, mégpedig karboxilcsoporttal, halogén-  
 atommal, ciano-, merkapto-, formil-, trifluor-metil-,  
 nitro-, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, alkoxi-kar-  
 bonil-, alkil-tio- vagy acilcsoporttal, melyek legfeljebb  
 6 szénatomosak, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfel-  
 jebb 6 szénatomos alkilcsoporttal, amely önmagában helyet-  
 tesítve lehet hidroxilcsoporttal, egyenes vagy elágazó  
 láncú, legfeljebb 5 szénatomos alkoxi- vagy  
 acilcsoporttal, vagy  $-NR^7R^8$  képletű csoporttal, ahol  
 $R^7$  és  $R^8$  azonos vagy különböző és lehet

hidrogénatom, formil-, egyenes vagy elágazó láncú,  
 legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy acilcsoport,  
 fenil- vagy 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy  
 a nitrogénatommal együtt 5-6-tagú telített heterocik-  
 lust képez, amely adott esetben egy további  
 heteroatomot, mégpedig nitrogén-, kén- és/vagy  
 oxigénatomot tartalmaz, és amely adott esetben egy  
 további nitrogénatomon szubsztituálva lehet fenil-,  
 pirimidil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfel-  
 jebb 3 szénatomos alkil- vagy acilcsoporttal,

és/vagy

a ciklusok adott esetben  $-NR^{7'}R^{8'}$  csoporttal lehetnek  
 helyettesítve, ahol

$R^{7'}$  és  $R^{8'}$  azonos vagy különböző, és jelentésük a fent  
 megadott  $R^7$  és  $R^8$  definícióval azonos, és ezekkel  
 azonosak vagy ezektől különbözők,

és/vagy



a ciklusok adott esetben 2 - 8 szénatomos alkenil-fenil-, fenil- vagy 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen, legfeljebb három heteroatomot, kén, nitrogén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó heterociklussal lehetnek helyettesítve, melyek önmagukban adott esetben szubsztituálva vannak  $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NR}^{13}-\text{SO}_2-\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{N}-\text{SO}_2-$ ,  $\text{R}^{17}-\text{S}(\text{O})_a-$ ,  $\text{R}^{18}-\text{N}=\text{CH}-$  vagy  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{SO}_3\text{R}^{20}$  csoporttal, ahol

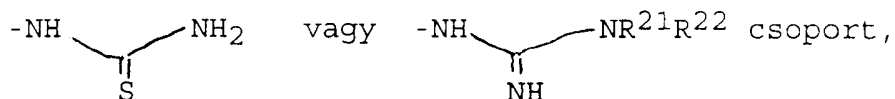
a jelentése 0, 1 vagy 2,

$\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{15}$  és  $\text{R}^{16}$  azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, toлил- vagy fenilcsoport,

$\text{R}^{11}$  és  $\text{R}^{12}$  azonos vagy különböző, és jelentésük ugyanaz, mint a fent definiált  $\text{R}^7$  és  $\text{R}^8$  jelentése, és ezzel azonos vagy különböző,

$\text{R}^{14}$  és  $\text{R}^{17}$  azonos vagy különböző, és jelentésük a fent megadott  $\text{R}^3$  jelentésének felel meg, és ezzel azonos vagy különböző,

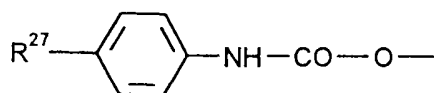
$\text{R}^{18}$  jelentése hidroxil-, benziloxi- vagy  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ ,



ahol

$\text{R}^{21}$  és  $\text{R}^{22}$  azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet fenil- vagy piridilcsoporttal,

R<sup>20</sup> jelentése hidrogénatom vagy nátriumion,  
és/vagy adott esetben legfeljebb 2 azonos vagy különböző  
karboxilcsoporttal, halogénatommal, ciano-, merkapto-,  
formil-, trifluor-metil-, nitro-, fenil-, egyenes vagy  
elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos alkoxi-, alkoxi-  
-karbonil-, alkil-tio- vagy acilcsoporttal, vagy egyenes  
vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcso-  
porttal lehet szubsztituálva, mely utóbbi szubsztituálva  
lehet hidroxil-, azido-, egyenes vagy elágazó láncú, leg-  
feljebb 5 szénatomos alkoxi- vagy acilcsoporttal, vagy  
-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>-S-, R<sup>26</sup>-SO<sub>2</sub>O- vagy

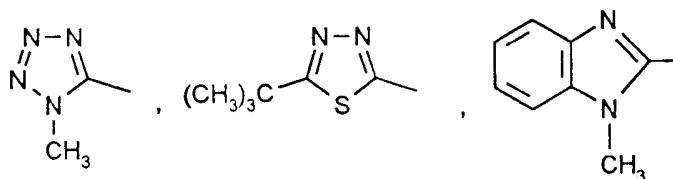


csoporttal, ahol

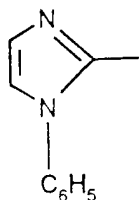
R<sup>23</sup> és R<sup>24</sup> jelentése a fenti R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentésének felel-  
meg, és ezzel azonos vagy ettől különbözik, vagy  
-P(O) (OR<sup>28</sup>) (OR<sup>29</sup>) vagy R<sup>30</sup>-SO<sub>2</sub>- csoport,  
ahol

R<sup>28</sup> és R<sup>29</sup> jelentése azonos vagy különböző, és  
lehet hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó  
láncú, legfeljebb 3 szénatomos alkilcsoport,  
R<sup>30</sup> jelentése metil-, fenil- vagy tozilcsoport,

R<sup>25</sup> jelentése



vagy

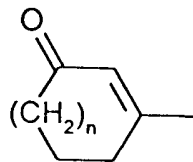


csoport,

R<sup>26</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 3 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>27</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos karboxilcsoport,

és/vagy a ciklusok adott esetben



képletű csoporttal lehetnek szubsztituálva, ahol

n értéke 0, 1 vagy 2.

A találmány szerinti vegyületek sztereoisomer formában fordulhatnak elő, melyek vagy kép vagy tükörkép (enantiomerek), vagy nem mint kép és tükörkép (diasztereomerek) viselkednek. A találmány mind az enantiomerekre, mind a diasztereomerekre kiterjed, melyek ismert módon választhatók külön sztereoisomer szempontból egységes komponensekké.

A 6-tagú heteroaril oxazolidinonok fiziológiailag elfogadható sói képezhetők a találmány szerinti vegyületekből ásványi savakkal, karbonsavakkal vagy szulfonsavakkal. Különösen előnyösek a sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, toluolszulfonsav, benzolszulfonsav, naftalin-diszulfonsav, ecetsav, propionsav, tejsav, borkősav, citromsav, fumársav, maleinsav vagy benzoésav sói.

A szokásos bázisokkal képezett sók is megemlíthetők, például alkálifémsók (például nátrium- vagy káliumsók), alkáliföldfémsók (például kalcium- vagy magnéziumsók) vagy ammóniumsók, melyeket ammóniából vagy szerves aminokból képezhetünk, például dietil-aminból, trietil-aminból, etil-diizopropil-aminból, prokainból, dibenzil-aminból, N-metil-morfolinból, dihidro-abietil-aminból, 1-efenaminból vagy metil-piperidinből.

Ezen kívül sóként szolgálhatnak az 1 - 4 szénatomos alkil-halogenidek, különösen az 1 - 4 szénatomos alkil-jodidok is.

A D szubsztituensben szereplő heterociklus, ha közvetlenül kapcsolódik az oxazolidinon vázhoz, akkor a találmány szerint általában egy szénatomon keresztül közvetlenül kapcsolódó 6-tagú aromás heterociklus, amely legalább egy nitrogénatomot tartalmaz, vagy egy szénatomon keresztül kapcsolódó 6-tagú bi- vagy triciklusos aromás csoport, amely legalább egy nitrogéntartalmú gyűrűt tartalmaz, vagy  $\beta$ -karbolin-3-il-csoport, vagy a 6-gyűrűn közvetlenül kapcsolódó indolizinil-csoport. Példaképpen említjük a következőket: cinnolinil-, pteridinil-, fenantridinil-, akridinil-, fenantrolinil-, kinazolinil-, kinoxalinil-, naftiridinil-, ftalazinil-, kinolil-, izokinolil-, 4H-kinolizinil-, fenazinil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, indolizinil-,  $\beta$ -karbolin-3-il-csoport, vagy a 6-gyűrűn közvetlenül kapcsolódó indolizinil-csoport.

Az alábbi szubsztitúciós területen a heterociklus lehet még 5- - 6-tagú, telített vagy telítetlen gyűrű, amely hetero-

atomokként legfeljebb 3 oxigén, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmazhat, előnyösek a következők: tienil-, furil-, pirrolil-, pirazolil-, piridil-, pirimidil-, pirazinil-, piridazinil-, tiazolil-, oxazolil-, imidazolil-, pirrolidinil-, piperidinil- vagy piperazinil-csoport.

Ide tartoznak a nitrogénen kapcsolódó 5- - 6-tagú telített heterociklusok is, amelyek ezen kívül heteroatomokként legfeljebb 2 oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmazhatnak, például piperidil-, morfolinil- vagy piperazin- vagy pirrolidinil-gyűrű. Különösen előnyös a piperidil- és pirrolidinil-gyűrű.

Hidroxil védőcsoportként a fenti definícióban általában az alábbi sorhoz tartozó védőcsoportokat értjük: trimetil-szilil-, triizopropil-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil-, benzil-, benziloxi-karbonil-, 2-nitro-benzil-, 4-nitro-benzil-, terc-butoxi-karbonil-, alliloxi-karbonil-, 4-metoxi-benzil-, 4-metoxi-benziloxi-karbonil-, tetrahidropiranyl-, formil-, acetyl-, triklór-acetyl-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, metoxi-etoxi-metil-, [2-(trimetil-szilil)-etoxi]-metil-, benzoil-, 4-metil-benzoil-, 4-nitro-benzoil-, 4-fluor-benzoil-, 4-klór-benzoil- vagy 4-metoxi-benzoil-csoport. Előnyösek az acetyl-, terc-butil-dimetil-szilil- és tetrahidro-piranyl-csoportok.

Amino védőcsoport a peptidkémiaiában szokásosan használt védőcsoport lehet, ide tartoznak előnyösen a következők: benziloxi-karbonil-, 2,4-dimetoxi-benziloxi-karbonil-, 4-metoxi-benziloxi-karbonil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, alliloxi-karbonil-, ftaloil-, 2,2,2-

-triklór-etoxi-karbonil-, fluorenil-9-metoxi-karbonil-, formil-, acetyl-, 2-klór-acetyl-, 2,2,2-trifluor-acetyl-, 2,2,2-triklór-acetyl-, benzoil-, 4-klór-benzoil-, 4-bróm-benzoil-, 4-nitro-benzoil-, ftálimido-, izovaleroil- vagy benziloxi-metilén-, 4-nitro-benzil-, 2,4-dinitro-benzil, 4-nitro-fenil-, 4-metoxi-fenil- vagy trifenil-metil-csoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R<sup>1</sup> jelentése azido-, hidroxil- vagy -OR<sup>2</sup>, O-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> vagy -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> képletű csoport, amelyben

R<sup>2</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos acil- vagy benzilcsoport,

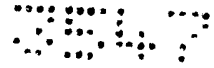
R<sup>3</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 3 szénatomos alkil-, fenil vagy toluoilcsoport,

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoport, hidrogénatom, fenil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, terc-butoxi-karbonil- vagy benziloxi-karbonil-csoport vagy

R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> jelentése -CO-R<sup>6</sup> csoportot jelent, ahol

R<sup>6</sup> jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, fenilcsoport vagy hidrogénatom lehet,

D jelentése cinnolinil-, pteridinil-, akridinil-, kinazolinil-, kinoxalinil-, naftiridinil-, ftalazinil-, kinolil-, izokinolil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-



vagy piridazinil-csoport, ahol a ciklusok adott esetben legfeljebb 3 azonos vagy különböző karboxilcsoporttal, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, ciano-, merkapto-, trifluor-metil-, formil-, nitro-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-tio- vagy acilcsoporttal, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal lehetnek szubsztituálva, mely utóbbi szubsztituálva lehet hidroxilcsoporttal, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi- vagy acilcsoporttal, vagy  $-NR^7R^8$  képletű csoporttal, ahol

$R^7$  és  $R^8$  azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom, formilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 3 szénatomos alkil- vagy acilcsoport, fenil-, ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, vagy a nitrogénatommal együtt képezhet morfolinil-, pirrolidinil-, piperazinil- vagy piperidil-gyűrűt, melyek adott esetben szubsztituálva lehetnek egy szabad N-csoporton keresztül is fenil-, pirimidil-, metil-, etil- vagy acetilcsoporttal,

és/vagy

a ciklusok adott esetben  $-NR^{7'}R^{8'}$  csoporttal vannak szubsztituálva, ahol

$R^{7'}$  és  $R^{8'}$  megfelel a fenti  $R^7$  és  $R^8$  jelentésének, és ezzel azonosak vagy különbözők,

és/vagy

a ciklusok adott esetben szubsztituálva lehetnek 2 - 4

szénatomos alkenil-fenil-, fenil-, piridil- vagy tienil- csoporttal, melyek önmagukban adott esetben szubsztituálva lehetnek  $-CO-NR^9R^{10}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{13}-SO_2-R^{14}$ ,  $R^{15}R^{16}N-SO_2-$ ,  $R^{17}-S(O)_a-$ ,  $R^{18}-N=CH-$  képletű csoporttal vagy  $-CH(OH)-SO_3R^{20}$  képletű csoporttal, ahol

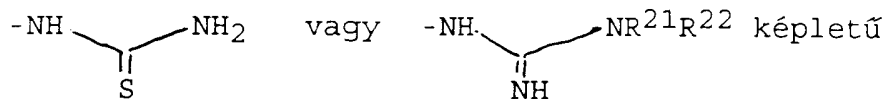
a jelentése 0, 1 vagy 2,

$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$  és  $R^{16}$  azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, tolil- vagy fenil-csoport,

$R^{11}$  és  $R^{12}$  azonos vagy különböző, és jelentésük a fenti  $R^7$  és  $R^8$  jelentésének felel meg, és ezzel azonosak vagy különbözők,

$R^{14}$  és  $R^{17}$  azonos vagy különböző, és jelentésük a fenti  $R^3$  jelentésével azonos, és ezzel azonos vagy különböző,

$R^{18}$  jelentése hidroxil-, benziloxi- vagy  $-NH-CO-NH_2$ ,



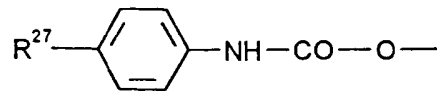
csoport, ahol

$R^{21}$  és  $R^{22}$  azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 3 szénatomos alkilcsoport, amely önmagában szubsztituálva lehet fenil- vagy piridilcsoporttal,

$R^{20}$  jelentése hidrogénatom vagy nátriumion,

és/vagy önmagában adott esetben szubsztituálva lehetnek legfeljebb 2 azonos vagy különböző

karboxilcsoporttal, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, ciano-, merkapto-, trifluor-metil-, formil-, nitro-, fenil-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-tio- vagy acilcsoporttal, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal, mely utóbbi szubsztituálva lehet hidroxil-, azido-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi- vagy acilcsoporttal, vagy -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>-S-, R<sup>26</sup>-SO<sub>2</sub>O- csoporttal vagy



képletű csoporttal, ahol

R<sup>23</sup> és R<sup>24</sup> jelentése a fenti R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentésével azonos,

és ezzel azonos vagy ettől különböző lehet, vagy

-P(O) (OR<sup>28</sup>) (OR<sup>29</sup>) vagy R<sup>30</sup>-SO<sub>2</sub>- csoport,

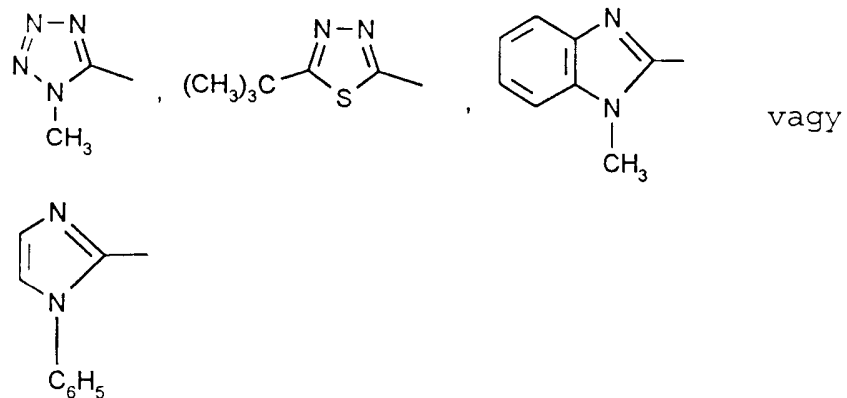
ahol

R<sup>28</sup> és R<sup>29</sup> jelentése azonos vagy különböző, és

lehet hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport,

R<sup>30</sup> jelentése metil-, fenil- vagy tozilcsoport,

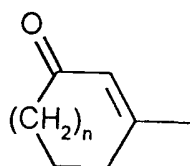
R<sup>25</sup> jelentése



képletű csoport,

R<sup>26</sup> jelentése metil-, etil-, propil- vagy izopropil- csoport,

R<sup>27</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 5 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy karboxilcsoport, és/vagy a ciklusok adott esetben szubsztituálva lehetnek



képletű csoporttal, amelyben

n értéke 0, 1 vagy 2

és előnyösek ezen vegyületek sói és N-oxidjai is.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R<sup>1</sup> jelentése azido-, hidroxil- vagy -OR<sup>2</sup>, O-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> vagy -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> képletű csoport, ahol

R<sup>2</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos acilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése metil-, etil-, fenil vagy toluoilcsoport,

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése azonos vagy különböző, és jelentése ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoport, hidrogénatom, fenil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 5 szénatomos alkilcsoport vagy

R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> jelentése -CO-R<sup>6</sup> csoportot jelent, ahol

R<sup>6</sup> jelentése ciklopropil-, ciklopen-

til-, ciklohexil- vagy egyenes vagy elágazó  
láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport,  
hidrogénatom vagy fenilcsoport,

D jelentése cinnolinil-, kinoxalinil-, naftiridinil-,  
ftalazinil-, kinolil-, izokinolil-, piridil-, pirazinil-,  
pirimidinil- vagy piridazinil-csoport, ahol a ciklusok  
adott esetben legfeljebb 2 azonos vagy különböző  
karboxilcsoporttal, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal,  
ciano-, formil-, trifluor-metil-, nitro-, vagy legfeljebb 4  
szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, alkoxi-, alkoxi-  
karbonil-vagy acilcsoporttal, vagy egyenes vagy elágazó  
láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal vannak  
szubsztituálva, ahol az utóbbi alkilcsoport még helyet-  
tesítve lehet hidroxilcsoporttal, egyenes vagy elágazó  
láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi- vagy acilcsoporttal,  
vagy  $-NR^7R^8$  képletű csoporttal, ahol

$R^7$  és  $R^8$  azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom,  
formil-, acetil-, metil- vagy ciklopropilcsoport, vagy  
a nitrogénatommal együtt képezhetnek morfolinil-,  
pirrolidinil-, piperazinil- vagy piperidil-gyűrűt,  
melyek adott esetben egy szabad N-csoporton keresztül  
is szubsztituálva lehetnek metil-, etil-, fenil-,  
pirimidil vagy acetilcsoporttal,

és/vagy

a ciklusok adott esetben szubsztituálva lehetnek egy  
 $-NR^{7'}R^{8'}$  képletű csoporttal, amelyben

$R^{7'}$  és  $R^{8'}$   $R^7$  és  $R^8$  jelentésének felel meg, és ezzel azonos

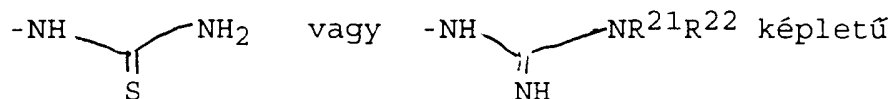
vagy különböző,

és/vagy

a ciklusok adott esetben szubsztituálva lehetnek 2-fenil-  
-vinil-, fenil-, piridil- vagy tienilcsoporttal, melyek  
adott esetben szubsztituálva lehetnek  $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  
 $\text{R}^{18}-\text{N}=\text{CH}-$  vagy  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{SO}_3\text{R}^{20}$  képletű csoporttal, ahol  
 $\text{R}^9$  és  $\text{R}^{10}$  azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom vagy  
metilcsoport,

$\text{R}^{11}$  és  $\text{R}^{12}$  azonos vagy különböző, és jelentésük  $\text{R}^7$  és  $\text{R}^8$   
jelentésének felel meg, és ezzel azonos vagy különböző  
lehet,

$\text{R}^{18}$  jelentése hidroxil-, benziloxi- vagy  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ ,



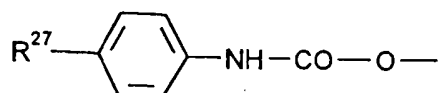
csoport, ahol

$\text{R}^{21}$  és  $\text{R}^{22}$  azonos vagy különböző, és lehet hidrogén-  
atom, metil- vagy etilcsoport, melyek fenil- vagy  
piridilcsoporttal lehetnek helyettesítve, és

$\text{R}^{20}$  jelentése hidrogénatom vagy nátriumion,

és/vagy helyettesítve lehetnek adott esetben legfeljebb 2  
azonos vagy különböző karboxilcsoporttal, fluor-, klór-,  
bróm- vagy jódatommal, ciano-, formil-, trifluor-metil-,  
nitro-, fenil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb  
4 szénatomos alkoxi-, alkoxi-karbonil- vagy acilcsoport-  
tal, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénato-  
mos alkilcsoporttal, mely utóbbi szubsztituálva lehet  
hidroxil-, azido-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4

szénatomos alkoxi- vagy acilcsoporttal, vagy  
 $-NR^{23}R^{24}$ ,  $R^{25}-S-$ ,  $R^{26}-SO_2O-$  csoporttal vagy



képletű csoporttal, ahol

$R^{23}$  és  $R^{24}$  jelentése  $R^7$  és  $R^8$  jelentésének felel meg,

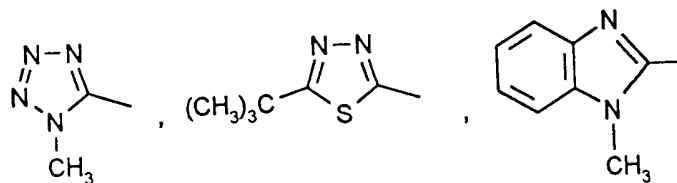
és ezzel azonos vagy ettől különböző, vagy

$-P(O)(OCH_3)_2$  vagy  $R^{30}-SO_2-$  képletű csoport,

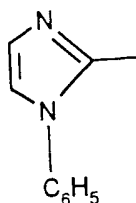
ahol

$R^{30}$  jelentése metil-, fenil- vagy tozilcsoport,

$R^{25}$  jelentése



vagy

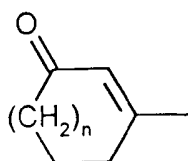


képletű csoport,

$R^{26}$  jelentése metil-, etil- vagy propilcsoport,

$R^{27}$  jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4  
 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,

és/vagy a ciklusok adott esetben helyettesítve lehetnek



képletű csoporttal, ahol

$n$  értéke 0, 1 vagy 2

és különösen előnyösek ezen vegyületek sói és N-oxidjai is.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy

(A) egy (II) vagy (III) általános képletű vegyületet, ahol D jelentése a fenti, lítium-bromid és  $(C_4H_9)_3 P(O)$  és (IV)

általános képletű epoxid elegyével reagáltatunk, ahol

E jelentése 1 - 6 szénatomos aciloxi-csoport,

inert oldószerben, adott esetben bázis jelenlétében, és

ha  $R^1$  jelentése hidroxilcsoport, akkor egy tipikus észter elszappanosítási reakcióval vagy tipikus átészterezéssel a hidroxilcsoportot felszabadítjuk, vagy

(B) egy (V) általános képletű vegyületet, ahol

D jelentése a fenti

és

L jelentése védőcsoport, előnyösen benzilcsoport,

inert oldószerben, bázis jelenlétében, előnyösen lítium-alkil- vagy lítium-N-alkil- vagy lítium-N-szilil-alkil-amid jelenlétében, előnyösen N-butyl-lítiumban (IV) általános képletű epoxiddal reagáltatunk, vagy

(C) ha  $R^1$  jelentése hidroxilcsoport, akkor először egy (III) általános képletű vegyületet a nitrogén lehasítása révén alkohollal (Va) képletű vegyületté, ahol

D jelentése a fenti

és

T jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 2 - 6 szénatomos alkil-, előnyösen n-butil-csoport -

alakítunk,

és egy második az (A) lépésben leírt módon inert oldószerben és bázis, előnyösen lítium-N-alkil- vagy N-szilil-alkil-amid vagy n-butil-lítium jelenlétében (IV) általános képletű epoxiddal reagáltatunk, vagy

(D) egy (VI) képletű vegyületet, ahol

D jelentése a fenti,

vagy közvetlenül savval, vagy szénsav-dietil-észterrel reagáltatunk, vagy

először a (VI) általános képletű vegyületet savval reagáltatva (VII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol

D jelentése a fenti,

és ezt követően

egy inert oldószerben, segédanyag jelenlétében ciklizáljuk, vagy

(E) először az (Ia) képletű vegyületet, ahol

D jelentése a fenti,

1 - 4 szénatomos alkil- vagy fenil-szulfonsav-kloriddal

reagáltatva inert oldószerben bázis jelenlétében (Ib) képletű vegyületet állítunk elő, ahol

D és R<sup>3</sup> jelentése a fenti,

majd ezt követően

nátrium-aziddal inert oldószerben a (Ic) képletű azidot állítjuk elő, ahol

D jelentése a fenti,

és egy további lépésben 1 - 4 szénatomos  $(O)_3-P$  vagy  $PPh_3$ -mal történő reagáltatással előnyösen  $(CH_3O)_3P$ -vel reagáltatva inert oldószerben savval az (Id) képletű aminokat állítjuk elő, ahol

D jelentése a fenti,

és acetanhidriddel vagy más (VIII) általános képletű acilezőszerrel, ahol

$R^6$  jelentése a fenti és

$R^{31}$  jelentése halogénatom, előnyösen klóratom vagy  $-OCOR^6$  képletű csoport -

inert oldószerben az (Ie) képletű vegyületet állítjuk elő, ahol D és  $R^6$  jelentése a fenti, vagy

(F) (Ie) képletű vegyületet halogénezünk, adott esetben ezüst katalizátor jelenlétében, és így (If) képletű vegyületet kapunk, ahol

Y jelentése halogénatom, előnyösen bróm- vagy jódatom, és D és  $R^6$  jelentése a fenti, vagy

(G) az (If) képletű vegyületet (IX) képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

D' a D-nél megadott, adott esetben szubsztituált monociklusos, heterociklus, fenil vagy 2 - 8 szénatomos alkenil-fenil-csoport, és

$R^{32}$   $-B(OH)_2$  képletű bórsav maradék vagy  
 ónorganikus  $-SnR^{33}R^{34}R^{35}$  képletű csoport, ahol  
 $R^{33}$ ,  $R^{34}$  és  $R^{35}$  azonos vagy különböző, és 1 - 4 szénatomos  
 alkilcsoportot jelent,

inert oldószerben és palládium katalizátor jelenlétében, és  
 N-oxidok előállítására oxidálást hajtunk végre,  
 és abban az esetben, ha  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$ ,  
 $R^{16}$ ,  $R^{18}$  és  $R^{19}$  hidrogéntől eltérő, akkor szokott módon  
 alkilezést hajtunk végre,

és adott esetben további szubsztituenseket vagy már meglévő  
 funkciós csoportokat ismert módon, például redox reakcióval,  
 szubsztitúciós reakcióval és/vagy elszappanosítással vagy védő-  
 csoportok be- illetve leépítésével tovább alakítunk.

A találmány szerinti eljárásokat az alábbi reakcióváz-  
 latokkal szemléltethetjük: (A), (B), (C), (D), (E), (F) és (G)  
 reakcióvázlat.

Oldószerként az egyes eljárási lépésektől függően a  
 szokásos oldószereket használhatjuk, amelyek nem változnak a  
 reakciófeltételek között. Ide tartoznak előnyösen az alkoholok,  
 például metanol, etanol, propanol vagy izopropanol, vagy éterek,  
 például dietil-éter, dioxán, 1,2-dimetoxi-etán, tetrahydrofuran,  
 glikol-dimetil-éter vagy terc-butyl-metil-éter, vagy ketonok,  
 például aceton vagy butanon, vagy amidok, például dimetil-  
 formamid, vagy hexametil-foszforsav-triamid, vagy szénhidro-  
 gének, például hexán, benzol, diklór-benzol, xilol vagy toluol,  
 vagy dimetil-szulfoxid, acetonitril, etil-acetát vagy  
 halogénezett szénhidrogének, például metilén-klorid, kloroform

vagy szén-tetraklorid, vagy piridin, pikolin vagy N-metil-piperidin. Az említett oldószerek elegyei is alkalmazhatók.

Bázisként az egyes eljárási lépésektől függően a szokásos szervetlen vagy szerves bázisokat használhatjuk. Ide tartoznak előnyösen az alkáli-hidroxidok, például nátrium- vagy kálium-hidroxid, alkáli-karbonátok, például nátrium- vagy kálium-karbonát, vagy alkáli-alkoholátok, például nátrium- vagy kálium-metanolát, vagy nátrium- vagy kálium-etanolát, vagy szerves aminok, például etil-diizopropil-amin, trietil-amin, pikolin, piridin, vagy N-metil-piperidin, vagy amidok, például nátrium-amid vagy lítium-diizopropil-amid, vagy lítium-N-szilil-alkil-amidok, például lítium-N-(bisz)trifenil-szilil-amid vagy lítium-alkil, például n-butyl-lítium.

A bázist 1 - 10 mól, előnyösen 1 - 3 mól mennyiségben használjuk 1 mól (II), (III), (IV) és (Va) képletű vegyületre.

A reakciókat általában normális, magasabb vagy alacsonyabb nyomáson hajtjuk végre, például 0,5 - 5 bar között, általában atmoszférikus nyomáson dolgozunk.

Az A eljárást előnyösen xilolban vagy diklór-benzolban hajtjuk végre, adott esetben trietil-amin jelenlétében, visszafolyató hűtő alatt.

A báziskatalizált átészterezést a fent felsorolt alkoholok egyikében, előnyösen metanolban hajtjuk végre, -10 - +40 °C között, előnyösen szobahőmérsékleten.

Bázisként általában nátrium-hidrogén-karbonátot, nátrium-metanolátot, hidrazin-hidrátot, kálium-karbonátot vagy cézium-karbonátot használunk, előnyös a cézium-karbonát.

A (B) eljárásnál a fent felsorolt éterek egyikében dolgozunk, lítium-alkil-vegyületekkel vagy lítium-N-szilil-amidokkal, például N-butil-lítiummal, lítium-diizopropil-amiddal vagy lítium-bisz-trimetil-szilil-amiddal, előnyösen tetrahidrofuránban és lítium-bisz-trimetil-szilil-amidban, vagy n-butil-lítiumban  $-100 - +20$  °C, előnyösen  $-75 - -40$  °C közötti hőmérsékleten.

A (C) eljárásnál az 1. lépéshez előnyösen a fent felsorolt alkoholokat használhatjuk, és ha ciklizálás következik, akkor tetrahidrofuránt használunk.

A ciklizáláshoz bázisként előnyösen a fent felsorolt lítium-N-szilil-alkil-vegyületeket vagy n-butil-lítiumot használunk. Különösen előnyös az n-butil-lítium.

Az első reakciólépést a megfelelő alkohol forráshőmérsékletén hajtjuk végre, a ciklizálást  $-70$  °C és szobahőmérséklet között.

A (D) eljárásban a ciklizálást segédanyag és/vagy sav jelenlétében hajtjuk végre.

Savként általában szerves savakat használhatunk, például sósavat vagy kénsavat, vagy szerves karbonsavakat, melyek 1 - 6 szénatomosak lehetnek, adott esetben fluor-, klór- és/vagy brómatommal szubsztituáltak, például ecetsav, trifluor-ecetsav, triklór-ecetsav vagy propionsav, vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó szulfonsav vagy arilcsoportot tartalmazó szulfonsav, például metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzol-szulfonsav vagy toluolszulfonsav. Különösen előnyös a sósav.

A savat 1 - 10 mól, előnyösen 1 - 2 mól mennyiségben

használjuk 1 mól (VI, általános képletű vegyületre.

Segédanyagként a szokásos reagenseket használjuk, például foszfént, karbonil-diimidazol vagy szénsav-dietil-észtert vagy klór-hangyasav-triklór-metil-észtert. Előnyös a karbonil-diimidazol, a szénsav-dietil-észter vagy klórhangyasav-triklór-metil-észter.

Oldószerként a fent felsorolt halogénezett szénhidrogéneket, előnyösen metilén-kloridot használhatunk.

A ciklizálást általában  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  -  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , előnyösen  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az (E) eljárásnál az acilezést általában a fent megadott éterek egyikében, vagy halogénezett szénhidrogénben, előnyösen tetrahydrofuranban vagy metilén-kloridban  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  és  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , előnyösen  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  és szobahőmérséklet között végezzük.

A (G) eljárásnál a kapcsolási reakciót a bórsavval vagy az ón-aril-vegyülettel szintén a fent megadott éterek egyikében, vagy szénhidrogénben, például tetrahydrofuranban vagy toluolban végezhetjük palládium komplex jelenlétében.

Palládium komplexként különösen a következőket használhatjuk:  $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ ,  $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$  vagy  $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ . Előnyös a  $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4\text{Pd}$ .

A reakciót szobahőmérséklettől  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ig, előnyösen az oldószer forráspontján hajtjuk végre.

A redukciót általában hidriddel végezzük, inert oldószerben vagy boránnal, diboránnal vagy komplex vegyületeikkel.

A redukciót előnyösen hidriddel, például komplex bórhidriddel vagy alumínium-hidriddel, valamint boránnal hajtjuk

vége.

Különösen előnyös a nátrium-bórhidrid, lítium-bórhidrid, nátrium-ciano-bórhidrid, lítium-alumínium-hidrid, nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid vagy bór-tetrahidrofurán.

A redukciót általában  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  és az oldószer forráspontja között, előnyösen  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  és  $+90\text{ }^{\circ}\text{C}$  között hajtjuk végre.

A redukciót általában végezhetjük hidrogénnel vízben, vagy inert szerves oldószerben, például alkoholban, éterben vagy halogénezett szénhidrogénben, vagy ezek elegyeiben, katalizátorral, például Raney-nikkellel, palládiummal, palládium csontszén vagy platina katalizátorral, vagy hidriddel vagy bórral inert oldószerben, adott esetben katalizátor jelenlétében.

Előnyösen a reakciót hidriddel, például komplex bórhidriddel vagy alumínium-hidriddel hajtjuk végre. Különösen előnyös a nátrium-bórhidrid, lítium-alumínium-hidrid vagy nátrium-ciano-bórhidrid.

Oldószerként valamennyi inert szerves oldószert használhatjuk, amely nem változik a reakció során. Ide tartoznak előnyösen az alkoholok, például metanol, etanol, propanol vagy izopropanol, vagy éterek, például dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán, dimetil-formamid vagy dietilén-glikol-dimetil-éter, vagy amidok, például hexametil-foszforsav-triamid vagy dimetil-formamid, vagy ecetsav. Ezen oldószerek elegyét is használhatjuk.

Az N-oxidá oxidálást általában a fent megadott oldószerek egyikében, előnyösen metilén-kloriddal végezzük oxidálószerrel, például metaklór-perbenzoesavval, hidrogén-peroxiddal vagy

perecetsavval, előnyösen metaklór-perbenzoesavval, 0 - 80 °C-ig, előnyösen 0 - 40 °C-ig.

A hidroxil védőcsoport lehasítását általában ismert módon végezzük, például a benzilétert hidrogenolitikusan hasítjuk, a fent megadott inert oldószerek egyikében, katalizátor jelenlétében, hidrogéngáz segítségével. Az amino védőcsoport lehasítását általában szintén ismert módon végezzük, lehasítással, mégpedig sósavval dioxánban hasítjuk le a Boc csoportot, piperidinnel az Fmoc csoportot és a Z-t HBr/HOAc segítségével vagy hidrogenolízissel.

A további származékok kialakítását általában a Compendium of Organic Synthetic Methods szerint végezzük, T.T. Harrison és S. Harrison, Wiley Interscience kiadott módszerei szerint.

Előnyös a redox reakció a redukzív aminálás, az átészterezés, a halogénezés a metilcsoportok esetében N-bróm-szukcinimid segítségével vagy N-klór-szukcinimid segítségével, ezeket az alábbiakban példaszerűen részletezzük.

Az alkilezéshez oldószerként a szokásos szerves oldószereket használhatjuk, amelyek a reakció körülményei között nem változnak, ide tartoznak az éterek, például dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán, glikol-dimetil-éter vagy szénhidrogének, például benzol, toluol, xilol, hexán, ciklohexán vagy ásványolaj frakciók, vagy halogénezett szénhidrogének, például diklór-metán, triklór-metán, tetraklór-metán, diklór-etilén, triklór-etilén vagy klórbenzol, vagy etil-acetát, vagy trietil-amin, piridin, dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, acetonitril, aceton vagy nitrometán. Az oldószerek elegyét is használhatjuk,

előnyös a diklór-metán, dimetil-szulfoxid vagy dimetil-formamid.

Az alkilezést a fent felsorolt oldószerek egyikében 0 - 150 °C hőmérsékleten végezzük, előnyösen szobahőmérséklettől 100 °C-ig atmoszférikus nyomáson.

Az amidálást és a szulfonamidálást általában inert oldószerben, bázis, vagy dehidratálószer jelenlétében végezzük.

Oldószerként az inert szerves oldószerek alkalmasak, melyek nem változnak a reakció feltételei között. Ilyenek a halogénezett szénhidrogének, például diklór-metán, triklór-metán, tetraklór-metán, 1,2-diklór-etán, triklór-etán, tetraklór-etán, 1,2-diklór-etán vagy triklór-etilén, szénhidrogének, például benzol, xilol, toluol, hexán, ciklohexán vagy ásványiolaj frakciók, nitrometán, dimetil-formamid, acetonitril vagy tetrahidrofurán. Az oldószerek elegyét is használhatjuk. Különösen előnyös a diklór-metán vagy tetrahidrofurán.

Bázisként az amidáláshoz és szulfoamidáláshoz a szokásos bázikus vegyületeket használhatjuk, előnyösen alkáli- és alkáliföldfém-hidroxidokat, például lítium-hidroxidot, nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot vagy bárium-hidroxidot, alkálihidrideket, például nátrium-jhidridet, alkáli- vagy alkáliföldfém-karbonátokat, például nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot, vagy alkáli-alkoholátokat, például nátrium-metanolátot vagy -etanolátot, kálium-metanolátot vagy -etanolátot vagy kálium-terc-butilátot, vagy szerves aminokat, például benzil-trimetil-ammónium-hidroxidot, tetrabutil-ammónium-hidroxidot, piridint, trietil-amint vagy N-metil-piperidint.

Az amidálást és a szulfoamidálást általában 0 - 150 °C,

előnyösen 25 - 40 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az amidálást és a szulfoamidálást általában atmoszférikus nyomáson végezzük, de az eljárást ennél alacsonyabb nyomáson vagy túlnyomáson is végezhetjük, például 0,5 - 5 bar nyomáson.

Az amidálás és szulfoamidálás végrehajtása során a bázist általában 1 - 3 mól, előnyösen 1 - 1,5 mól mennyiségben használjuk 1 mól karbonsavra vonatkoztatva.

Dehidratáló reagensként használhatunk karbodiimideket, például diizopropil-karbodiimidet, diciklohexil-karbodiimidet vagy N-(3-dimetil-amino-propil)-N'-etil-karbodiimid-hidrokloridot, vagy karbonil-vegyületeket, például karbonil-diimidazolt vagy 1,2-oxazolium-vegyületeket, például 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolium-3-szulfonátot vagy propán-foszforsav-anhidridet vagy izobutil-kloroformiátot, vagy benzotriazoliloxi-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluor-foszfátot, vagy foszfonsav-difenil-észter-amidot vagy metánszulfonsav-kloridot, adott esetben bázis, például trietil-amin vagy N-etil-morfolin vagy N-metil-piperidin vagy 4-dimetil-amino-piridin jelenlétében.

Bázisként használhatunk az elszappanosításhoz ismert szerves bázisokat. Ide tartoznak előnyösen az alkálihidroxidok vagy alkáliföldfém-hidroxidok, például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy bárium-hidroxid, alkálilikarbonátok, például nátrium- vagy kálium-karbonát, vagy nátrium-hidrogén-karbonát. Különösen előnyösek a nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid.

Oldószerként az elszappanosításhoz megfelelők a víz vagy az elszappanosításnál szokásos szerves oldószerek. Ilyenek előnyösen az alkoholok, például metanol, etanol, propanol, izo-

propanol vagy butanol, vagy éterek, például tetrahydrofuran vagy dioxán vagy dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid. Különösen előnyösek az alkoholok, például metanol, etanol, propanol vagy izopropanol. Ugyanúgy lehetséges ezen oldószerek elegyeit is használni.

Az elszappanosítást általában 0 - 100 °C, előnyösen 20 - 80 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az elszappanosítást rendszerint atmoszférikus nyomáson végezzük, azonban alacsonyabb nyomáson vagy túlnyomásnál is dolgozhatunk, például 0,5 - 5 bar nyomásnál.

Az elszappanosításhoz a bázist általában 1 - 3 mól, előnyösen 1 - 1,5 mól mennyiségben használjuk 1 mól észterre vonatkoztatva. Különösen előnyösen használjuk a reagenseket moláris mennyiségekben.

Az észterezést általában a megfelelő alkoholokkal, sav jelenlétében, előnyösen kénsavban, 0 - 150 °C-on, előnyösen 50 - 100 °C-on, és atmoszférikus nyomáson végezzük.

A (IV), (VIII) és (IX) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módon előállíthatók.

A (VII) általános képletű vegyületek nagyrészt újak, és például a fent leírt módon állíthatók elő.

A (II) általános képletű vegyületek részben ismertek, vagy újak, és például úgy állíthatók elő, hogy a megfelelő aminokat klór-hangyasav-triklór-etil-észterrel reagáltatjuk a fent felsorolt oldószerek egyikében, előnyösen xilolban, visszafolyató hűtő alatt.

A (III) általános képletű vegyületek részben ismertek vagy

újak, és például úgy állíthatók elő, hogy a megfelelő karbonsavakból indulunk ki, és vagy klór-hangyasav-izobutil-észterrel és acetonnal vagy nátrium-aziddal és vízzel vagy difenilfoszforil-aziddal és tetrahidrofuránnal, vagy xilollal vagy metilén-kloriddal reagáltatjuk a fent megadott bázisok, előnyösen trietil-amin jelenlétében  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  - szobahőmérsékletig.

A (V) és (Va) képletű vegyületek részben ismertek vagy újak, és úgy állíthatók elő, hogy a megfelelő karbonsav-azidokból a nitrogént lehasítjuk, és a megfelelő alkoholokkal reagáltatjuk, vagy a megfelelő aminokat reagáltatjuk klór-hangyasav-észterrel, előnyösen klór-hangyasav-benzil-észterrel a fent megadott oldószerek egyikében, előnyösen tetrahidrofuranban vagy dioxánban  $-10$  és  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ , előnyösen  $0 - 150\text{ }^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten.

A (VII) általános képletű vegyületek nagyrészt újak, és a fent leírt módon állíthatók elő.

Az (Ia) általános képletű vegyületek újak, és előállíthatók például az (A), (B), (D) vagy (E) eljárással.

Az (Ib), (Ic), (Id), (Ie) és (If) képletű vegyületek újak, és a fent leírt módon állíthatók elő.

A (VI) általános képletű vegyületek nagyrészt ismertek vagy újak, és például úgy állíthatók elő, hogy (Ia) képletű szabad aminból indulunk ki, és ezt vagy acetonnal vagy glicerín-aldehiddel reagáltatjuk metanolban, és nátrium-acetát/nátrium-ciano-bórhidrid jelenlétében vagy nátrium-boronát és metanol jelenlétében  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  és  $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , előnyösen  $-10$  és  $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$  között atmoszférikus nyomáson.

Az Y halogénatom bevezetése az (If) képletű vegyületekbe bróm és jód esetében elemi brómmal vagy jóddal történhet, vagy pedig bróm vagy jód esetében ezüstsó jelenlétében, a fent megadott oldószerek egyikében, előnyösen metilén-kloridban, acetonitrilben vagy kloroformban, -30 és +60 °C, előnyösen 0 - +30 °C közötti hőmérsékleten atmoszférikus nyomáson.

Ezüstsóként használhatunk például ezüst-tetrafluorborátot, ezüst-trifluor-metánszulfonátot vagy ezüst-trifluor-acetátot.

A minimális gátló koncentrációt az MHK értéket sóhígítási eljárással határoztuk meg Izo-szenziteszt agar oxoidon. Az egyes teszt anyagokra egy sorozat agarlemezt állítottunk elő, melyek a kettős hígítás mellett csökkenő hatóanyag koncentrációt tartalmaznak. Az agar lemezeket beoltottuk egy multipoint-inokulátorral (Denley). Az oltáshoz éjszakai kórokozó tenyészeteket alkalmaztunk, melyeket előzőleg úgy hígítottunk, hogy minden oltási pont körülbelül  $10^4$  telepkepző részecskét tartalmazott. A beoltott agar lemezeket 37 °C-on fermentáltuk, és a csíra növekedést körülbelül 20 óra múlva leolvastuk. Az MHK-érték ( $\mu\text{g/ml}$ -ben) azt a legalacsonyabb hatóanyag koncentrációt adja meg, melynél szabad szemmel nem volt megfigyelhető növekedés.

Az MHK-értékeket mikrohígítási módszerrel pH-közeg segítségével határoztuk meg. Minden tesztanyagot feloldottunk a táptalajban. A mikrotiter lemezen egy koncentráció sor tesztanyagot helyeztünk el sorhígítással. A beoltáshoz a kórokozók éjszakai tenyészetét használtuk, melyeket előzőleg a táptalaj-

ban 1:250 arányban hígítottunk. A hígított hatóanyagtartalmú tápoldatok 100  $\mu$ l-éhez 100  $\mu$ l oltóanyag oldatot adagoltunk.

A mikrotiter lemezeket 37 °C-on sterilizáltuk és körülbelül 20 óra múlva leolvastuk. Az MHK-érték ( $\mu$ g/ml-ben) a legalacsonyabb hatóanyag koncentrációt adja meg, amelynél nem tapasztalható növekedés.

MHK-értékek (µg/ml):

A példa száma	Staph. 133	Staph. 48N	Staph 25701	Staph. 9TV	E. coli Neumann	Klebs. 57 USA	Psdm. Bonn
29	8	8	8	8	>64	>64	--
36	4	4	4	1	>32	>32	>32
37	1	1	1	0,5	>32	>32	>32
38	4	4	8	2	>32	>32	>32
39	0,25	0,5	0,5	0,125	>32	>32	>32
40	1	1	1	0,5	>32	>32	>32
41	2	4	4	1	>32	>32	>32
42	4	4	4	4	>64	>64	--
43	0,25	0,5	0,5	0,25	>32	>32	>32
44	2	4	2	2	>32	>32	>32
46	8	2	4	2	>64	>64	>64
47	4	2	1	1	>64	>64	>64
48	4	2	2	1	>64	>64	>64
59	1	2	1	1	>32	>32	>32



A találmány szerinti (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) és (If) képletű vegyületek csekély toxicitás mellett széles antibakteriális spektrummal rendelkeznek, különösen gram-pozitív baktériumok, például mikobaktériumok, korinebaktériumok, Haemophilis Influenzae és anaerob csírák ellen. Ezek a tulajdonságok elősegítik a vegyületek kemoterápiás hatóanyagként történő alkalmazását a humán és állatgyógyászatban.

A találmány szerinti vegyületek a mikroorganizmusok széles spektrum ellen hatásosak. Segítségükkel gram-pozitív baktériumok és baktériumszerű mikroorganizmusok, például mikoplazmák győzhetőek le, valamint az ezen kórokozók által előállított betegségek megakadályozhatóak, enyhíthetőek és/vagy gyógyíthatók.

Különösen hatékonyak a találmány szerinti vegyületek baktériumok és baktériumszerű mikroorganizmusok ellen. Ezért különösen alkalmasak lokális és szisztémikus fertőzések megelőzésére és kemoterápiájára a humán és állatgyógyászatban olyan esetekben, amikor ezek a betegségek ilyen kórokozók által keletkeznek.

A találmányhoz tartoznak a gyógyszerkészítmények is, melyek nemtoxikus, inert, gyógyászatilag megfelelő hordozók mellett egy vagy több találmány szerinti vegyületet tartalmaznak, vagy egy vagy több találmány szerinti hatóanyagból állnak, valamint a találmány kiterjed ezen készítmények előállítására is.

A hatóanyag vagy hatóanyagok egy vagy több fent megadott hordozóban mikrokapszulázott formában is előfordulhatnak.

A gyógyászatilag hatékony vegyületeket a fent megadott gyógyszerkészítményekben előnyösen 0,1 - 99,5, előnyösen 0,5 - 95 tömeg% mennyiségben használjuk a gyógyszerkészítményekben az össz elegyre vonatkoztatva.

A fent felsorolt gyógyszerkészítmények a találmány szerinti vegyületeken kívül további gyógyhatású hatóanyagokat is tartalmazhatnak.

Általában mind a humán, mind az állatgyógyászatban előnyösnek mutatkozik a találmány szerinti hatóanyagokat 0,5 - 500, előnyösen 5 - 100 mg/testsúly kg mennyiségben alkalmazni 24 óránként, adott esetben többszörös adag formájában, hogy elérjük a kívánt eredményt.

Egy egyszerű dózis a találmány szerinti hatóanyagot vagy hatóanyagokat előnyösen 1 - 80, különösen 3 - 30 mg/testsúly kg mennyiségben tartalmazza.

Az új vegyületeket a szokásos koncentrációban és készítményekben kombinálhatjuk zsírral illetve inhibitorokkal, például penicillinekkal, melyek különösen penicilláz ellenállóak, és klavulánsavval. Egy ilyen kombináció például az oxacillinnel vagy dicloxacillinnel történő kombináció.

A találmány szerinti vegyületeket a hatásspektrum bővítése céljából, és a hatás növelése céljából más antibiotikumokkal is kombinálhatjuk.

**A kísérleti részhez**

**A használt futtatóelegyek a kromatográfiánál:**

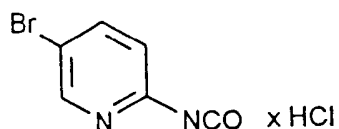
I Diklór-metán : metanol

II toluol : etil-acetát

- III acetonitril : víz  
IV etil-acetát  
V petroléter : etil-acetát

**Rövidítések:**

- Z benziloxi-karbonil  
Boc t-ec-butiloxi-karbonil  
DMF dimetil-formamid  
Ph fenil  
Me metil  
THF tetrahidrofurán  
CDI karbonil-diimidazol  
DCE diklór-etán

**Kiindulási vegyületek****5-Bróm-2-izocianáto-piridin-hidroklorid**

100 g, 0,58 mól 2-amino-5-bróm-piridin 400 ml 1,2-diklór-etánnal készített kevert elegyéhez forráshőmérsékleten 78,0 ml, 0,64 mól klór-hangyasav-triklór-etil-észtert csepegtetünk. Az adagolás után 2 órát forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd az elegy lehűlhet szobahőmérsékletre. A keletkezett csapadékot szűréssel elválasztjuk, 100 ml 1,2-diklór-etánnal jól mossuk, és magas vákuumban nátrium-hidroxid felett szárítjuk. 98,3 g (72 %)

cím szerinti vegyületet kapunk sárga szilárd anyag formájában, amely 248-254 °C hőmérsékleten bomlás közben olvad.

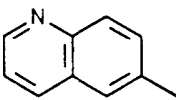
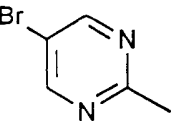
R<sub>f</sub> = 0,23 (etil-acetát)

MS (EI) m/z = 198 (M)<sup>+</sup>

Az 1. példában leírt módon a megfelelő heteroaromás aminokból klór-hangyasav-triklór-metil-észterrel történő reakció útján az alábbi izocianátok hidrokloridjait kapjuk:

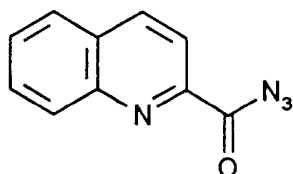
I. táblázat

D-N=C=O x HCl

Példa száma	D	Kitermelés (%)	Op. (°C)	MS (DCI, NH <sub>3</sub> ) m/z = (M+H) <sup>+</sup>
II		90	>265	171
III		75	166	200

**IV. példa**

**Kinolin-2-karbonsavazid**

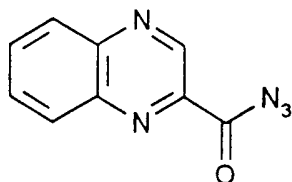


-10 °C-ra lehűtött kevert 30,0 g, 17 mól kinolin-2-karbonsavból 385 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített szuszpenziót 47 ml, 0,34 mól trietil-aminnal elegyítjük, és 10 percig -10 °C-on keverjük, eközben tiszta oldat keletkezik. Ezután hozzácsepegtetünk 73 ml, 0,34 mól difenil-foszforil-azidot, és az elegyet 20 óra hosszat 0 °C-on hűtőben hagyjuk állni. Ezután 350 ml jégjhideg híg nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba keverjük. A keletkezett csapadékot szűréssel elválasztjuk, vízzel mossuk, levegőn szárítjuk. 88,9 g, 86 % cím szerinti vegyületet kapunk világos szilárd anyag formájában.

$R_f = 0,35$  (toluol:etil-acetát = 9:1).

**V. példa**

**Kinoxalin-2-karbonsavazid**

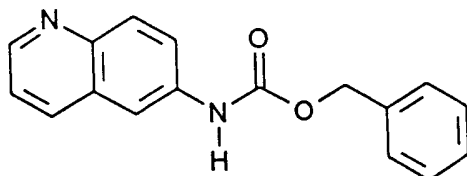


A IV. példában leírt módon 2,60 g, 15,0 mól kinoxalin-2-karbonsavból 2,87 g, 96 % megfelelő savazidot kapunk barna por formájában.

$R_f = 0,65$  (diklór-metán:etil-acetát = 9:1).

VI. példa

6-Benziloxi-karbonil-amino-kinolin



10 g, 69,36 mmól 6-amino-kinolin 160 ml vízzel és 80 ml tetrahidrofuránnal készített, 0 °C-ra hűtött kevert oldatához 30 perc alatt 13 ml, 76,28 mmól klórhangyasav-benzil-észtert csepegtetünk, miközben a pH-t egyidejű 4 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadása közben 10 értéken tartjuk. 2 óra hosszat 0 °C-on még keverjük, majd a tetrahidrofuránt vákuumban lepároljuk, és a maradékot 3 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószer vákuumban lepároljuk, és a maradékot 450 g kovasavgélen kromatografáljuk. Toluol és etil-acetát 1:4 arányú elegyével eluáljuk. 11,6 g, 60 % cím szerinti vegyületet kapunk kristály formájában. Olvadáspont: 122 °C.

$R_f = 0,43$  (toluol:etil-acetát = 1:4).

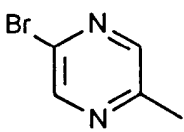
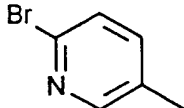
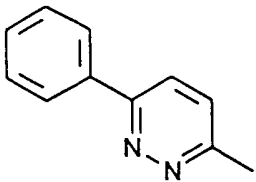
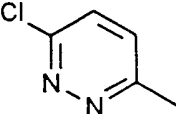
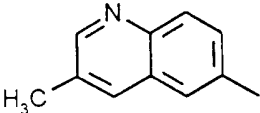
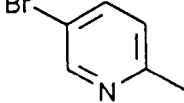
MS (EI)  $m/z = 278$  ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $D_6$ -DMSO):  $\delta = 5,22$  (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 7,3 - 7,5 (m, 6H, Ph, kinolin-H), 7,78 (dd,  $J = 1,5, 9$  Hz, 1H, kinolin-H); 7,96 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, kinolin-H), 8,17 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, kinolin H-5); 8,25 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, kinolin-H); 8,77 (m, 1H, kinolin H-2).

A VI. példában leírt módon a megfelelő heteroaromás vegyületekből klórhangyasav-benzilészterrel reagáltatva a II. táblázatban felsorolt vegyületeket kapjuk:

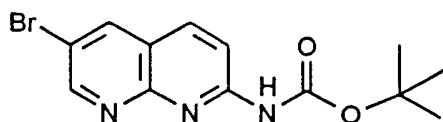


II. táblázat  
(folytatás)

Példa száma	D	Kitermelés (%)	Op. (°C)	R <sub>f</sub> /futtatószer (arány)
X		36	151	0,43 I (9:1)
XI		86		0,59 I (100:3)
XII		75	180	0,63 V (1:1)
XIII		48	153	0,67 V (1:1)
XIV		64	231	0,3 II (1:1)
XV		65	198	0,8 II (1:1)

**XVI. példa**

**N-Boc-2-amino-6-bróm-1,8-naftiridin**



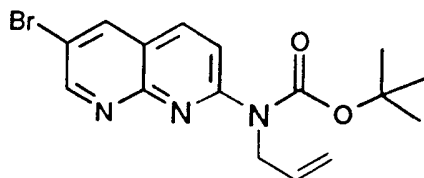
Argon áramban 200 mg, 0,893 mmól 2-amino-6-bróm-1,8-naftiridint (C. Reichardt; W. Scheibelein, Tetrahedron Lett. 1977, 2087) 3 ml vízmentes dimetil-formamidban oldunk, és hozzáadjuk 28,2 mg 80 %-os nátrium-hidrid (0,937 mmól) 2 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített 0 °C-ra hűtött szuszpenziójához anélkül, hogy a hőmérséklet 5 °C fölé emelkedne. 10 perc keverés után hozzáadunk 0,21 g, 0,937 mmól (Boc)<sub>2</sub>O-t, és egész éjjel hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az elegyet vízzel melegítjük és háromszor extraháljuk egyenként 30 ml etil-acetáttal. A szerves fázist egyenként 30 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. Oszlopkromatográfiásan kovasavgélen tisztítjuk, diklór-metán és metanol 100:2 arányú elegyével eluálva, 114 mg (39 %) cím szerinti vegyületet kapunk sárga szilárd anyag formájában.

R<sub>f</sub>-érték (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:2) : 0,42

Olvadáspont: >230 °C.

**XVII. példa**

**N-Allil-N-Boc-2-amino-6-bróm-1,8-naftiridin**



Argon áramban 9,7 mg, 0,324 mmól nátrium-hidrid (80 %-os olajban) 2 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített szuszpenzióját 0 °C-ra hűtjük. Hozzáadunk lassan 100 mg, 0,308 mmól XVI. példa szerinti vegyület 3 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát, 10 percig 0 °C-on keverjük, majd 15 percig szobahőmérsékleten tovább keverjük, és hozzáadunk 10 mg tetrabutylammónium-jodidot, és 32  $\mu$ l, 0,37 mmól allil-bromidot, majd szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük.

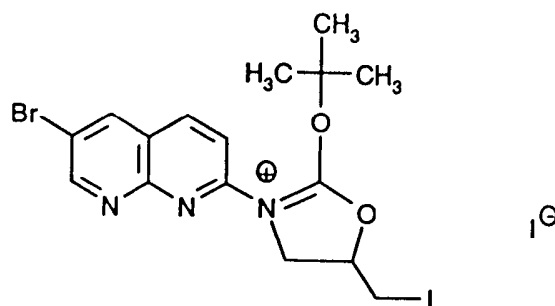
Vízzel elegyítjük, 3 x 25 ml etil-acetáttal extraháljuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk. A nyersterméket kovasavgélen kromatografáljuk, diklór-metán és metanol 100:1,5 arányú elegyével eluálva 84 mg, 75 % cím szerinti vegyületet kapunk.

R<sub>f</sub>-érték (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:2): 0,22.

Olvadáspont: 114 °C.

XVIII. példa

3-(6-Bróm-1,8-naftiridin-2-il)-5-jód-metil-2-(terc-butiloxi)-oxazolinium-jodid



Egy elsötétített lombikban 74 mg, 0,203 mmól XVII. példa szerinti vegyületet argon áramban 5 ml kloroformban oldunk. Hozzáadunk 129 mg, 0,508 mól jódot, és egész éjjel keverjük. 5 ml 20 %-os nátrium-tioszulfát oldattal elegyítjük. A szerves fázist elválasztjuk, bepároljuk. A maradékot vízzel keverjük, leszivatjuk és vízzel mossuk.

Magas vákuumban szárítjuk, és 99 mg terméket kapunk.

Olvadáspont: 210 °C (bomlás közben).

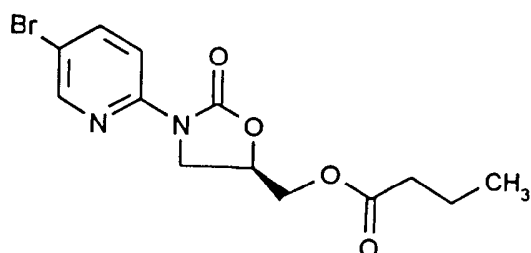
$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO, 75 MHz): 156,2 (d); 153,2 (s); 148,3 (s); 148,2 (d); 142,5 (s); 141,1 (d); 120,5 (s); 118,5 (s); 113,6 (d); 86,5 (s); 59,0 (d); 52,6 (t); 27,4 (q); 7,9 (t);

MS (FAB): 492 (62), 490 (50), 436 (100).

**Előállítási példák**

**1. példa**

**(5R)-3-(5-Bróm-piridin-2-il)-5-butiriloxi-metil-oxazolidin-2-on**



2,17 g, 25 mmól lítium-bromid és 5,46 g, 25 mmól tributil-foszfinoxid 73 ml xilollal készített szuszpenzióját 1 óra hosszat forraljuk. Vízelvásztón forráshőmérsékleten hozzáadunk 58,5 ml, 0,42 mól trietil-aminból és 66,2 g, 0,42 mól (R)-glicidil-butirátból álló elegyet cseppenként. Egyidejűleg 20 perc alatt hozzáadunk 98,2 g, 0,42 mól I. példa szerinti vegyületet részletekben. Az adagolás befejezése után még 1 óra hosszat keverjük visszafolyató hűtő alatt, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot 1 kg kovasavgélen kromatografáljuk, toluol és etil-acetát 95:5 arányú elegyével eluálva 37,9 g, 26 % cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában.

$R_f = 0,43$  (toluol : etil-acetát 4:1).

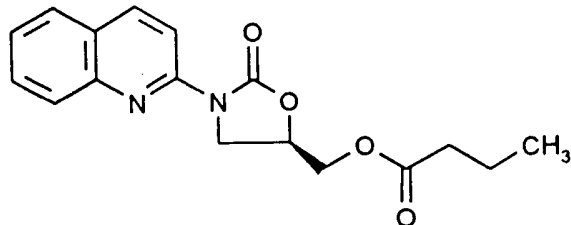
MS (FAB)  $m/z = 343$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 0,81$  (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>);  
 1,5 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO); 2,29 (t, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO);  
 3,91 (dd, J = 7 Hz, 10 Hz, 1H, H-4 transz); 4,25 (dd, J = 9 Hz,  
 10 Hz, 1H, H-4 cisz); 4,36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O); 4,97 (m, 1H, H-5);  
 8,08 (d, J = 1 Hz, 2H, piridil H-3,4); 8,50 (d, J = 1 Hz,

piridil H-6).

**2. példa**

**(5R)-3-(Kinolin-2-il)-5-butiriloxi-metil-oxazolidin-2-on**



51 mg, 0,06 mmól lítium-bromid és 126 mg, 0,06 mmól tributil-foszfin-oxid 10 ml 1,3-diklór-benzollal készített szuszpenzióját 1 óra hosszat forraljuk vízelválasztón. Ehhez forráshőmérsékleten (220 °C-os fürdőn) 10 perc alatt hozzáadjuk 1,42 ml, 10 mmól (R)-glicidil-butirát és 19,82 g (10,0 mmól) IV. példa szerint előállított savazid 17 ml 1,3-diklór-benzollal készített elegyét csepegtetéssel (heves gázfejlődés!). Az adagolás befejezése után még 30 percig keverjük visszafolyató hűtő alatt, majd az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, az oldószert magas vákuumban bepároljuk, a maradékot 175 g kovasavgélen kromatografáljuk. Toluol és etil-acetát 9:1 arányú elegyével eluáljuk. 2,51 g, 80 % cím szerinti vegyületet kapunk világos olaj formájában.

$R_f = 0,20$  (diklór-metán).

$R_f = 0,34$  (toluol : etil-acetát 9:1)

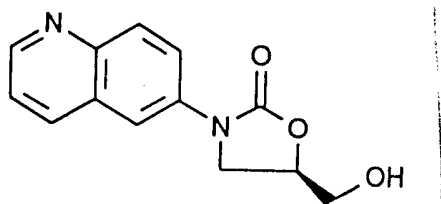
MS (FAB)  $m/z = 315$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 0,82$  (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>);  
 1,57 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO); 2,29 (t, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO);  
 4,25 (dd, J = 6,5, 10 Hz, 1H, H-4 transz); 4,4 - 4,5 (m, 3H, H-4, CH<sub>2</sub>O); 5,00 (m, 1H, H-5); 7,48 (m, 1H, H aromás); 7,68 (m,

1H, H aromás); 7,83 (d, J = 7 Hz, 2H, kinolin H-6,7); 8,25 (d, J = 8 Hz, 1H, kinolin H-3); 8,36 (d, J = 8 Hz, kinolin H-4).

### 3. példa

#### (5R)-3-(kinolin-6-il)-5-hidroxi-metil-oxazolidin-2-on



3,28 g, 11,78 mmól 6-benziloxi-karbonil-amino-kinolin és 1 mg 1,10-fenantrolin-hidrát 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített -78 °C-ra lehűtött kevert oldatát a szín átcsapásig lassan elegyítjük 4,70 ml, 11,78 mmól n-butil-lítium 2,5 mólos n-hexános oldatával. Ezután hozzácsepegtetünk 1,67 ml, 11,78 mmól (R)-glicidil-butirátot, és hagyjuk a reakcióelegyet 16 órán belül szobahőmérsékletre melegedni. Ezután 15 perc alatt 30 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot csepegtetünk hozzá. A vizes fázist 3 x 60 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, 2 x 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot éterrel eldörzsöljük, 25 ml etanolból át-kristályosítjuk, és 1,30 g, 45 % cím szerinti vegyületet kapunk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 165 °C.

R<sub>f</sub> = 0,08 (toluol : etil-acetát 1:4)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>) m/z = 245 (M+H)<sup>+</sup>

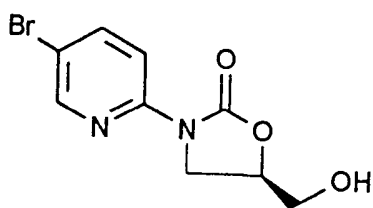
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 3,6 - 3,8 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4,00

(dd, J = 7,10 Hz, 1H, H-4 transz); 4,25 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H,

H-4 cisz); 4,78 (m, 1H, H-5); 5,25 (t,  $J = 6$  Hz, 1H, OH); 7,52 (dd,  $J = 6, 9$  Hz, 1H, kinolin H-3); 7,92 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, kinolin H-5); 8,02 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, kinolin H-8); 8,3 (m, 2H, kinolin H-4,7); 8,82 (m, 1H, kinolin H-2).

#### 4. példa

(5R)-3-(5-Bróm-piridin-2-il)-5-hidroxi-metil-oxazolidin-2-on



19,6 g, 57,3 mmól 1. példa szerinti vegyület 125 ml vízmentes metanollal készített oldatát 185 mg, 0,57 mmól cézium-karbonáttal elegyítjük, és 5 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Az oldószert vákuumban bepároljuk, a maradékot 30 ml éterrel elkeverjük. A csapadékot leszűrve elválasztjuk, 25 ml vízzel és 5 ml éterrel mossuk és magas vákuumban szárítjuk. 10,73 g, 69 % cím szerinti vegyületet kapunk világos kristályok formájában.

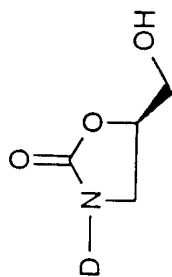
Olvadáspont: 123-124 °C.

$R_f = 0,09$  (toluol : etil-acetát 4:1)

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ )  $m/z = 273$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

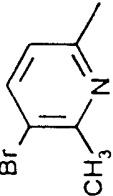
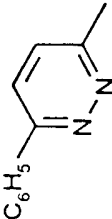
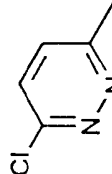
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3,68$  (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 3,87 (dd,  $J = 4, 9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,06 (dd,  $J = 7, 10$  Hz, 1H, H-4 transz); 4,26 (dd,  $J = 9, 10$  Hz, 1H, H-4 cisz); 4,75 (m, 1H, H-5); 7,92 (dd,  $J = 1,5$  Hz, 10 Hz, 1H, piridil H-3); 8,12 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, piridil H-4); 8,40 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, piridil H-6).

1. táblázat



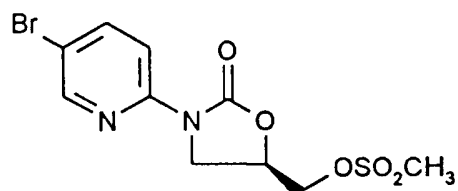
A példa száma	D	Analóg előállításí módszer (Reagens)	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
5		4 (Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	63	159	0,28, II (1:1)	245
6		4 (Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	29	174	0,44, II (0:100)	246
7		4 (NaHCO <sub>3</sub> )	5	amorph	0,20, II (1:1)	274

A példa száma	D	Analog előállítási módszer (Reagens)	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
8		3 (BuLi)	60	185-187	0,34, I (100:5)	272
9		3 (BuLi)	12	-	0,19 II (1:1)	274
10		3 (BuLi)	78	144	0,32 I (95:5)	209
11		3 (BuLi)	86	205 u.Z.	0,25 I (100:5)	

A példa száma	D	Analóg előállítási módszer (Reagens)	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
12		3 (BuLi)	1	107	0,18 II (7:3)	287
13		3 (BuLi)	28	158	0,29 II (1:1)	218
14		3 (BuLi)	19	121	0,22 II (1:1)	230

15. példa

(5R)-3-(5-Bróm-piridin-2-il)-5-metánszulfoniloxi-metil-oxazolidin-2-on



10,5 g, 38,44 mmól 4. példa szerinti vegyület és 6,40 ml, 46,14 mmól trietil-amin 36 ml vízmentes diklór-metánnal készített, 0 °C-ra lehűtött kevert oldatát lassan elegyítjük 3,27 ml, 42,28 mmól metánszulfonsav-kloriddal. 10 percig keverjük 0-5 °C-on, majd az elegyet 50 ml jeges vízbe keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 20 ml jeges vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot 50 ml éterrel eldörzsöljük, leszivatjuk és magas vákuumban szárítjuk. Így 12,8 g, 95 % cím szerinti vegyületet kapunk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 138-138,5 °C.

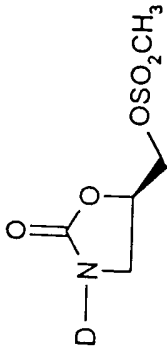
R<sub>f</sub> = 0,65 (diklór-metán : metanol 95:5)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>) m/z = 351 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 3,25 (s, 3H, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,91 (dd, J = 7,10 Hz, 1H, H-4 transz); 4,27 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cisz); 4,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O); 5,02 (m, 1H, H-5); 8,09 (s, 2H, piridil H-3,4); 8,52 (s, 1H, piridil H-6).

A 15. példában leírt módon a megfelelő alkoholátokból az alábbi metánszulfonátokat kapjuk:

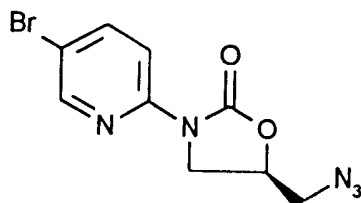
2. táblázat



A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
16		98	158	0,42, II (1:1)	323
17		73	143	0,14, II (1:9)	323
18		95	-	0,32, I (100:3)	

19. példa

(5R)-3-(5-Bróm-piridin-2-il)-5-azido-metil-oxazolidin-2-on



12,5 g, 35,6 mmól 15. példa szerinti vegyület 48 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített kevert oldatát 3,01 g, 46,28 mmól nátrium-aziddal elegyítjük és 3 óra hosszat keverjük 70 °C-on. Szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni, 100 ml jeges vízbe keverjük. A keletkezett csapadékot szűréssel elválasztjuk, 50 ml vízzel és 20 ml petroléterrel mossuk, levegőn szárítjuk. 10,1 g (95 %) cím szerinti vegyületet kapunk világos kristályok formájában.

Olvadáspont: 64-67 °C.

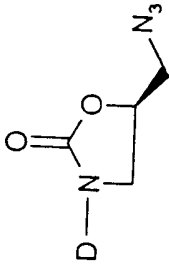
$R_f = 0,63$  (toluol : etil-acetát 2:3)

MS (DCI,  $NH_3$ )  $m/z = 298 (M+H)^+$

$^1H$ -NMR (250 MHz,  $D_6$ -DMSO):  $\delta = 3,73$  (m, 2H,  $CH_2N_3$ ); 3,87 (dd,  $J = 6, 8$  Hz, 1H, H-4 transz); 4,22 (dd,  $J = 8, 8$  Hz, 1H, H-4 cisz); 4,92 (m, 1H, H-5), 8,08 (s, 2H, piridil H-3,4); 8,51 (s, 1H, piridil H-6).

A 19. példában leírt módon a megfelelő metánszulfonátokból az alábbi azidokat kapjuk (3. táblázat):

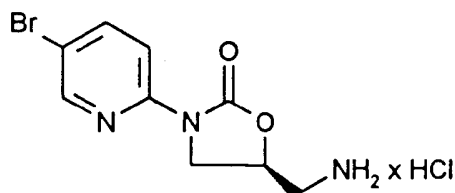
3. táblázat



A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
20		98	107	0,56, II (4:1)	270
21		89	92	0,20, II (1:9)	270
22		82	80		298

## 23. példa

(58)-3-(5-Bróm-piridin-2-il)-5-amino-metil-oxazolidin-2-on-hidroklorid



10,1 g, 33,9 mmól 19. példa szerinti vegyület 16,5 ml 1,2-dimetoxi-etánnal készített kevert oldatát 50 °C-ra melegítjük. Lassan hozzácsepegtetünk 4,68 ml, 4,70 mmól trimetil-foszfítot (gázfejlődés közben), és az adagolás befejezése után még 2 óra hosszat keverjük 90 °C-on. 6,6 ml 6 n sósavat csepegtetünk hozzá, és még 2 órát keverjük 90 °C-on, majd hagyjuk lehűlni szobahőmérsékletre, és a csapadékot leszűrve elválasztjuk, 2 x 10 ml 1,2-dimetoxi-etánnal mossuk és magas vákuumban nátrium-hidroxid felett szárítjuk. 8,9 g (85 %) cím szerinti vegyületet kapunk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 260-262 °C.

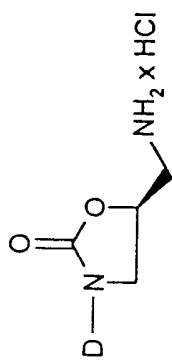
$R_f = 0,53$  (acetonitril : víz 4:1)

MS (EI)  $m/z = 271$  ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 3,28$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ); 3,93 (dd, J 7, 9 Hz, 1H, H-4 transz); 4,28 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H, H-4 cisz); 5,00 (m, 1H, H-5); 8,05 (s, 2H, piridil H-3,4); 8,5 (m, 3H,  $\text{NH}_2$ , piridil H-6).

A 23. példában leírt módon a megfelelő azidok reagáltatásával kapjuk az alábbi termékeket:

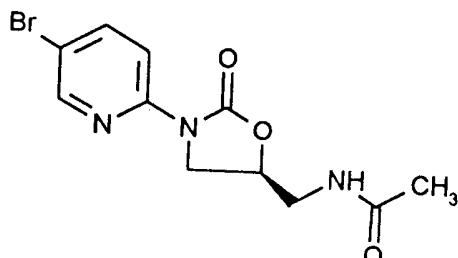
4. táblázat



A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
24		62	216	0,54, II (4:1)	243 <sup>a)</sup>
25		87	80	0,12, II (4:1)	244
26		79		0,13, I (100:3)	-

## 27. példa

(5S)-3-(5-Bróm-piridin-2-il)-5-acetil-amino-metil-  
-oxazolidin-2-on



8,90 g (28,84 mmól) 23. példa szerinti vegyület 35 ml tetrahydrofuranal készített kevert oldatát 1,03 g, 25,73 mmól nátrium-hidroxid 8,4 ml vízzel készített oldatával elegyítjük. Ehhez csepegtetünk 0 - 5 °C-on lassan 2,68 ml, 28,30 mmól acetanhidridet 3 ml tetrahydrofuranban, és a pH-t 9-re állítjuk egyidejű 5 n vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával. 1 óra hosszat keverjük 0 °C-on, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot 2 x 20 ml vízzel jól elkeverjük, elválasztjuk, és magas vákuumban Sicapent-en szárítjuk. 8,90 g, 98 % cím szerinti vegyületet kapunk színtelen kristályok formájában. Olvadáspont: 166-168 °C.

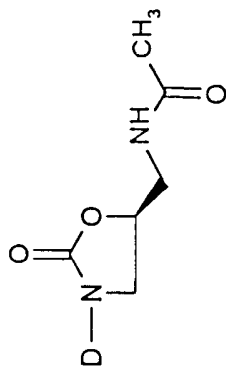
$R_f = 0,57$  (Acetonitril : víz 95:5)

MS (EI)  $m/z = 313$  ( $M^+$ )

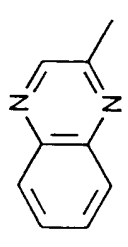
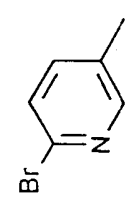
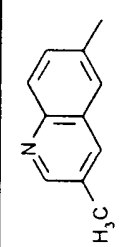
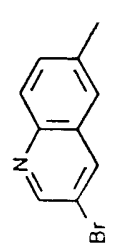
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 1,82$  (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 3,42 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,84 (dd,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-4 transz); 4,18 (dd,  $J = 0,9, 10$  Hz, 1H, H-4 cisz); 4,75 (m, 1H, H-5); 8,05 (s, 2H, piridil H-3,4); 8,23 (m, 1H,  $\text{NHCO}$ ); 8,50 (s, 1H, piridil H-6).

A 27. példában leírt módon a megfelelő aminok acilezésével az alábbi termékeket kapjuk (5. táblázat).

5. táblázat

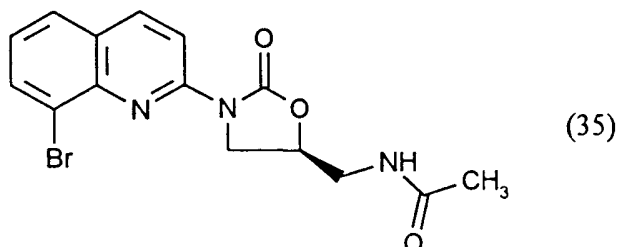
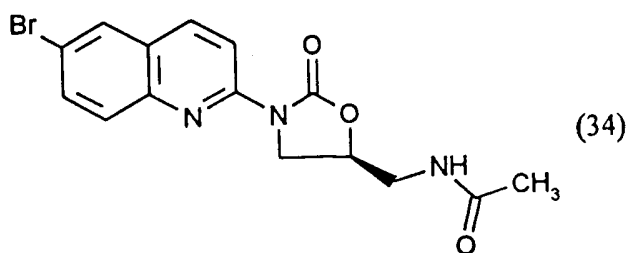


A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
28		80	187	0,44, I (9:1)	286
29		42	146	0,33, I (9:1)	286

A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
30		94	242	0,58 III (9:1)	286 a)
31		56	133	0,22 I (100:5)	
32		15	153 u. Zers. $\frac{1}{2}$	0,33 II (1:1)	
33		90	202	-	365

34. és 35. példa

(5S)-3-(6-Bróm-kinolin-2-il)-5-acetamino-metil-oxazolidin-2-on és (5S)-3-(8-bróm-kinolin-2-il)-5-acetamino-metil-oxazolidin-2-on



4,38 g, 15,20 mmól 28. példa szerinti vegyület 87 ml kloroformmal és 56 ml acetonitrillel készített kevert, 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadunk 4,36 g, 19,73 mmól ezüst-trifluoracetátot. Ezután 15 perc alatt 0,78 ml, 15,20 mmól bróm kloroformos mérőoldatát csepegtetjük hozzá. A jeges fürdőt eltávolítjuk, és 4 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. A feldolgozáshoz az elegyet 100 ml etil-acetátba keverjük, 2 x 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban bepároljuk, a maradékot 50 ml éter és n-pentán elegyével elkeverjük. A csapadékot szűréssel elválasztjuk, magas vákuumban szárítjuk. 5,43 g, 98 % cím szerinti vegyületet kapunk izomer elegy formájában. Az elegyet 540 g kovasavgélen etil-acetáttal elválasztjuk, 2,70 g, 43 % apoláros 8-bróm-izomert kapunk színtelen kristályok formájában. Olvadáspont: 211 °C.

$R_f = 0,29$  (etil-acetát)

MS (DCI,  $NH_3$ )  $m/z = 364$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 1,85$  (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH); 4,01 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 transz); 4,45 (dd, J = 9, 10 Hz, 1H, H-4 cisz); 4,85 (m, 1H, H-5); 7,45 (t, J = 7 Hz, 1H, kinolin H-6); 7,99 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H, kinolin H-7); 8,11 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H, kinolin H-5); 8,29 (m, 1H, NHCO); 8,43 (m, 2H, kinolin H-3,4).

és 1,02 g (16 %) poláros 6-bróm-izomer, olvadáspont: 210-213 °C.

$R_f = 0,22$  (etil-acetát)

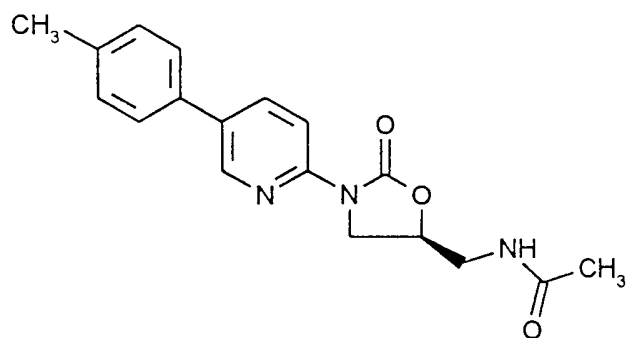
MS (DCI,  $NH_3$ )  $m/z = 364$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 1,85$  (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 4,00 (dd, J = 6, 10 Hz, 1H, m H-4 transz); 4,36 (dd, J = 9, 10 Hz, 1H, H-4 cisz); 4,80 (m, 1H, H-5); 7,8 (m, 2H, kinolin H-7,8); 8,21 (d, J = 1 Hz, 1H, kinolin H-5); 8,27 (m, 1H, NHCO); 8,37 (s, 2H, kinolin H-3,4).

valamint 830 mg (13 %) két izomer vegyes frakciója.

### 36. példa

(5S)-3-[5-(4-Metil-fenil)-piridin-2-il]-5-acetil-amino-  
-metil-oxazolidin-2-on



943 mg, 3 mmól, 27. példa szerinti vegyület és 530 mg, 3,90 mmól 4-metil-fenil-bórsav 15,4 ml tetrahidrofuránnal készített

kevert oldatát 104 mg, 0,09 mmól tetrakis(trifenil-foszfín)-palládiummal elegyítjük és 1 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Ezután hozzáadunk 2,07 ml, 4,14 mmól 2 mólos nátrium-karbonát-oldatot, és 30 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt.

Ezután az elegyet hagyjuk lehűlni, az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot kromatografálással 88 g kovasavgél (etil-acetát)-tal tisztítjuk. Etanolból átkristályosítva 582 mg, 60 % cím szerinti vegyületet kapunk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 186-188 °C.

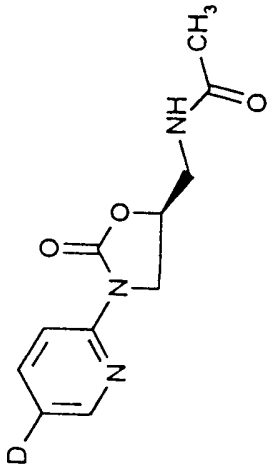
$R_f = 0,18$  (etil-acetát)

MS (EI)  $m/z = 325$  ( $M^+$ )

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $D_6$ -DMSO):  $\delta = 1,85$  (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3,91 (dd,  $J = 7, 10$  Hz, 1H, H-4 transz); 4,25 (dd,  $J = 10, 10$  Hz, 1H, H-4 cisz); 4,77 (m, 1H, H-5); 7,30, 7,61 (AB,  $J_{AB} = 9$  Hz, 4H, toлил-H); 8,15 (s, 2H, piridil H-3,4); 8,28 (bt,  $J = 6$  Hz, 1H, NHCO); 8,68 (m, 1H, piridil H-6).

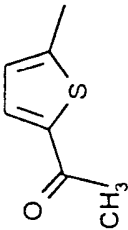
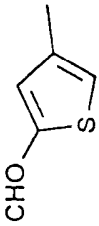
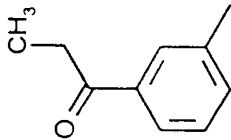
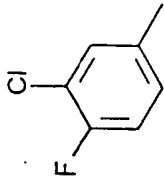
A 36. példa analógiájára a 6. és 7. táblázatban felsorolt vegyületeket állítjuk elő:

6. táblázat

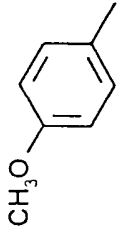
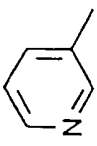


A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> (Etil-acetát)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
37		42	145	0,20	312
38		65	70	0,16	340

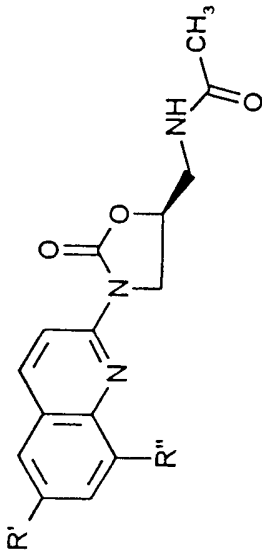
A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> (Étil-acetát)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
39		57	162	0,17	340
40		54	120	0,15	340
41		29	221,5	0,11	354
42		60	154	0,10	354

A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>r</sub> (Étil-acetát)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
43		31	223	0,10	360
44		30	185	0,10	346
45		65	193	0,18	368
46		11	139	0,19	364

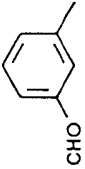
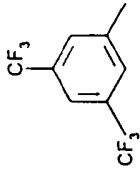
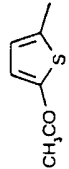
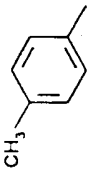
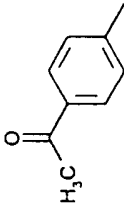
A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> (Étil-acetát)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
47		63	153	0,17	330
48		52	118	0,15	357
49		49	189	0,17	338
50		33	186	0,25	448

A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> (Etil-acetát)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
51		50	180	0,14	342
52		46	-	0,33 I (9:1)	313

7. táblázat

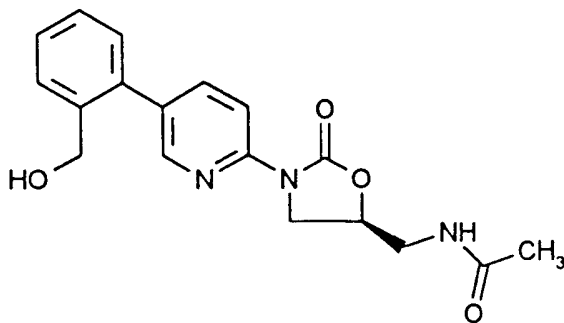


A példa száma	R'	R''	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> (Etil-acetát)	MS (DCI, NH <sub>3</sub> ) m/z (M+H) <sup>+</sup>
53		H	37	245	0,15	410
54		H	33	236	0,19	390
55		H	44	232	0,23	376

A példa száma	R'	R''	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> (Étil-acetát)	MS (DCI, NH <sub>3</sub> ) m/z (M+H) <sup>+</sup>
56	H		79	H a b	0,25	390
57	H		47	208	0,54	498 <sup>a)</sup>
58	H		55	235	0,16	410
59	H		48	186	0,35	376
60		H	36	212	0,29	404

61. példa

(5S)-3-[5-(2-Hidroxi-metil)-fenil]-piridin-2-il]-5-acetil-  
-amino-metil-oxazolidin-2-on



88 mg, 0,26 mmól 38. példa szerinti vegyület 3 ml metanollal készített kevert, 0 °C-ra hűtött oldatát 8 mg, 0,20 mmól nátrium-bórhidriddel elegyítjük és 4 óra hosszat keverjük 0 °C-on. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot 9 g kovasavgéllal kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használunk. 25 mg, 27 % cím szerinti vegyületet kapunk színtelen kristályok formájában.

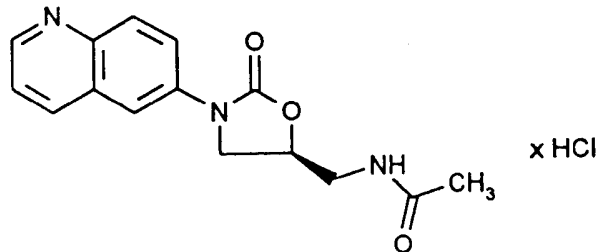
Olvadáspont: 0,06 (etil-acetát)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>) m/z = 342 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,86 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 4,02 (dd, J = 8, 10 Hz, 1H, H-4 transz); 4,28 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cisz); 4,40 (d, J = 6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O); 4,76 (m, 1H, H-5); 5,21 (t, 1H, OH); 7,3 - 7,6 (m, 4H, H aromás); 8,91 (dd, J = 1,5, 9 Hz, 1H, piridil H-4); 8,12 (d, J = 9 Hz, 1H, piridil H-3); 8,27 (m, 1H, CONH); 8,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H, piridil H-6).

## 62. Példa

(5S)-3-(Kinolin-6-yl)-5-acetil-amino-metil-oxazolidin-2-on-  
-hidroklorid

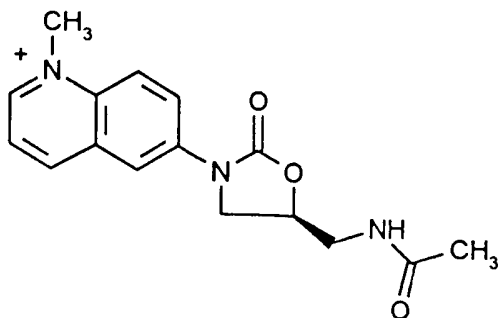


285 mg, 1 mmól 29. példa szerinti vegyület 5 ml vízmentes dioxánnal készített kevert oldatához 5 ml 1 n gázformájú sósav éteres oldatát csepegtetjük. 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 20 ml étert, jól átkeverjük, és a csapadékot szűrővel elválasztjuk. A csapadékot 30 ml vízben oldjuk, az oldatot 0,2  $\mu$  Millipore-Membránon keresztül préseljük és fagyasztva szárítjuk. 300 mg, 93 % cím szerinti vegyületet kapunk színtelen liofilizátum formájában, amelyet magas vákuumban nátrium-hidroxid felett szárítunk.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 2,02 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 3,71 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 4,15 (dd,  $J$  = 10 Hz, 1H, H-4 transz); 4,43 (dd,  $J$  = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cisz); 5,02 (m, 1H, H-5); 8,07 (dd,  $J$  = 6,9 Hz, 1H, kinolin H-3); 8,16 (d,  $J$  = 1 Hz, 1H, kinolin H-5); 8,23 (d,  $J$  = 10 Hz, 1H, kinolin H-8), 8,50 (dd,  $J$  = 1, 10 Hz, 1H, kinolin H-7); 9,05 (m, 2H, kinolin H-2, 4).

## 63. példa

(5S)-3-(1-Metil-kinolin-6-il)-5-acetil-amino-metil-  
-oxazolidin-2-on-jodid



314 mg, 1,10 mmól 29. példa szerinti vegyület 3 ml vízmentes acetonitrillel készített kevert oldatát 0,35 ml, 5,05 mmól jódmetánnal elegyítjük és 2 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, miközben világos csapadékot kapunk. Hozzáadunk 50 ml étert, 10 percig jól átkeverjük, a csapadékot leszűrve elválasztjuk, 5 ml éterrel mossuk és magas vákuumban szárítjuk. 451 mg, 96 % cím szerinti vegyületet kapunk világos kristályok formájában.

Olvadáspont: 196 °C (bomlás közben).

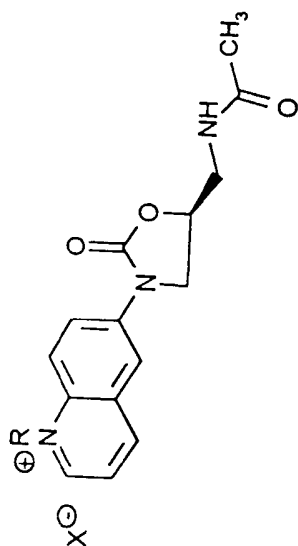
$R_f = 0,06$  (acetonitril / víz 4:1)

MS (FAB): 300 ( $M^+$ , 100) szabad kation.

$^1H$ -NMR ( $D_6$ -DMSO, TMS): 9,4 (d,  $J = 6$  Hz, 1H); 9,22 (d,  $J = 8$  Hz, 1H); 8,7 (dd,  $J = 12$  Hz,  $J = 3$  Hz, 1H); 8,56 (d,  $J = 12$  Hz, 1H); 8,25 - 8,4 (m, 2H); 8,15 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 6$  Hz, 1H); 4,8 - 4,95 (m, 1H); 4,62 (s, 3H), 4,33 (t,  $J = 10$  Hz, 1H); 3,95 (dd,  $J = 10$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1H); 3,45 - 3,57 (m, 2H); 1,83 (s, 3H).

A 63. példában leírt módon állítjuk elő a 8. táblázatban felsorolt vegyületeket.

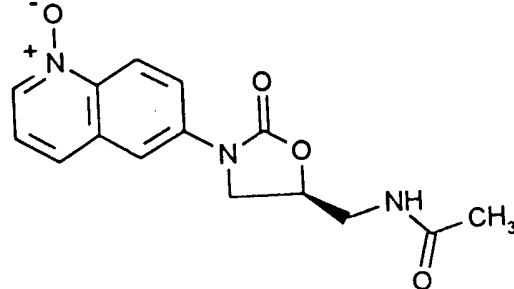
8. táblázat



A példa száma	R-	X	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> , Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M) <sup>+</sup>
64	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I	59	76	0,06, III (4:1)	314

## 65. példa

(5R)-3-(Kinolin-6-yl)-5-acetil-amino-metil-oxazolidin-  
-2-on-N-1-oxid



500 mg, 1,75 mmól 29. példa szerinti vegyület 5 ml diklór-  
-metánnal készített kevert oldatát 832 mg, 3,85 mmól 80 %-os n-  
-klór-perbenzoesavval elegyítjük, és 16 óra hosszat keverjük  
szobahőmérsékleten. Ezután az elegyet bekeverjük 20 ml 10 %-os  
vizes nátrium-szulfid oldatba. A vizes fázist elválasztjuk, vá-  
kuumban bepároljuk. Hozzáadunk 25 ml toluolt és 1,5 g kovasav-  
gélt, és ismét bepároljuk. A maradékot kromatografálással tiszt-  
títjuk 50 g kovasavgélen, diklór-metán és metanol 4:1 arányú  
elegyével eluálva. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük,  
és 200 ml éterrel elegyítjük. A keletkezett csapadékot szűréssel  
eltávolítjuk, és magas vákuumban szárítjuk. 453 mg (86 %) cím-  
szerinti vegyületet kapunk színtelen kristályok formájában.  
Olvadáspont: 191 °C (bomlik).

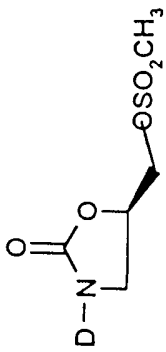
$R_f = 0,15$  (diklór-metán : metanol 9:1)

MS (FAB)  $m/z = 302$  (M+H)<sup>+</sup>

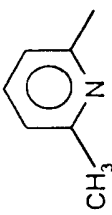
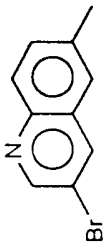
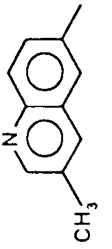
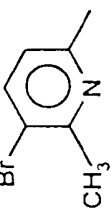
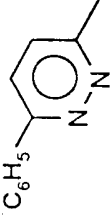
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 1,85$  (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,50 (m, 2H,  
CH<sub>2</sub>N); 3,91 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 transz); 4,28 (dd, J =  
10, 10 Hz, 1H, H-4 cisz); 4,82 (m, 1H, H-5); 7,3 - 7,5 (m, 2H);  
7,9 (m, 1H); 8,0 (s, 1H, kinolin H-5); 8,3 (m, 1H); 8,50 (m, 1H,  
kinolin H-2).

A 15. példa analógiájára állítjuk elő a 9. táblázatban  
felsorolt vegyületeket.

9. táblázat

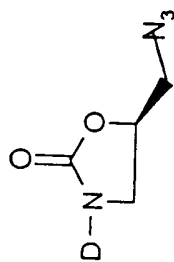


A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M) <sup>+</sup>
66		93	164	0,3 II (1:1)	324
67					

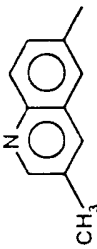
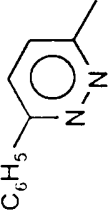
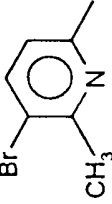
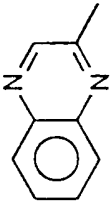
A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M) <sup>+</sup>
68		96	o/a.j	0,43 II (2:3)	287
69		22	-	-	-
70		39	-	-	-
71		53	118	0,27 IV (7:3)	365
72		63	222	0,22 II (1:1)	350

A 19. példa analógiájára állítjuk elő a 10. táblázatban felsorolt vegyületeket.

10. táblázat



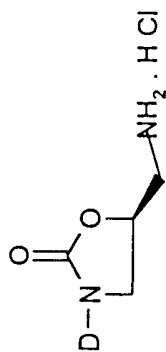
A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
73		80	-	0,80 I (95:5)	233
74		50	-	0,28 II (1:1)	-

A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
75		28	-	0,12 II (1:1)	-
76		96	144	0,60 IV	297
77		-	-	-	-
78		88	103	0,35 II (1:1)	270 <sup>a)</sup>

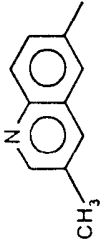
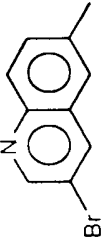
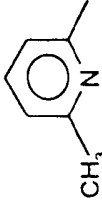
a) MS(EI) m/z = M<sup>+</sup>

A 23. példa analógiájára állítjuk elő a 11. táblázatban felsorolt vegyületeket.

11. táblázat



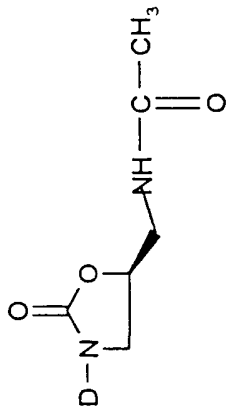
A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
79		83	253	0,28 III (4:1)	224 <sup>b</sup>
80		75	273	0,24 III (4:1)	271

A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
81		98	-	-	-
82		75	-	-	-
83		75	-	0,21 III (9:1)	207 <sup>a)</sup>

a) MS(EI) m/z = M<sup>+</sup>

A 27. példa analógiájára állítjuk elő a 12. táblázatban felsorolt vegyületeket.

12. táblázat

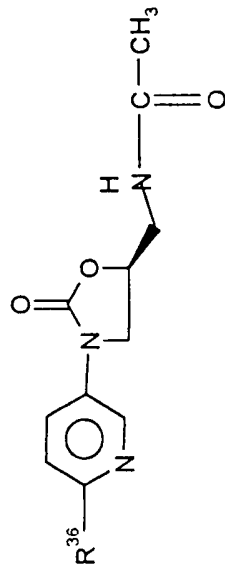


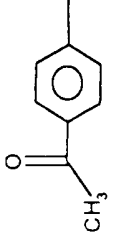
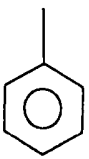
A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
84		58	121	0,20 I (95:5)	249 <sup>a)</sup>
85		86	200	0,54 I (9:1)	313

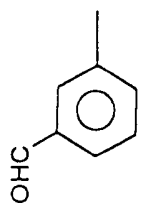

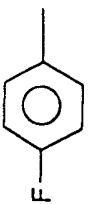
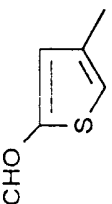
a) MS(EI) m/z = M<sup>+</sup>

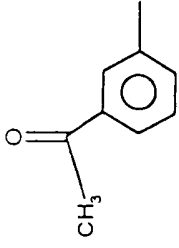
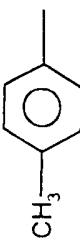
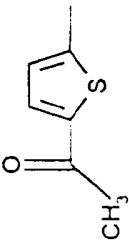
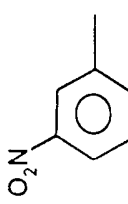
A 36. példa analógiájára állítjuk elő a 13. és 14. táblázatokban felsorolt vegyületeket.

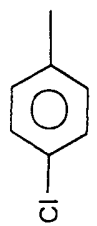
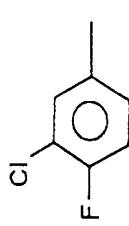
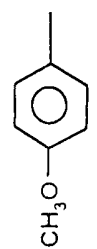
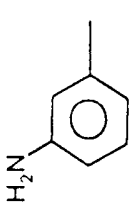
13. táblázat

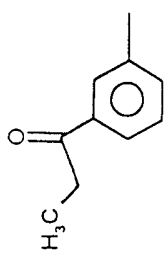


A példa száma	R <sup>36</sup>	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
86		76	208 u. Zers.	0,21 I (100:5)	353
87		93	202 u. Zers.	0,26 I (100:5)	311

A példa száma	R <sup>36</sup>	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
88		88	194 u. Zers.	0,18 I (100:5)	339
89		91	172 u. Zers.	0,09 I (100:5)	339
90		99	205 u. Zers.	0,24 I (100:5)	330
91		75	195 u. Zers.	0,19 I (100:5)	346

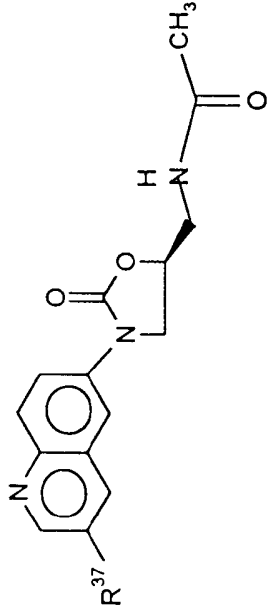
A példa száma	R <sup>36</sup>	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
92		84	204 u. Zes.	0,23 I (100:5)	353
93		96	203 u. Zes.	0,38 I (100:5)	325
94		54	>210 u. Zes.	0,25 I (100:5)	359
95		66	204	0,29 I (100:5)	356

A példa száma	R <sup>36</sup>	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
96		82	206 u. Zers.	0,34 I (100:5)	345
97		84	202 u. Zers.	0,2 I (100:5)	363
98		92	190 u. Zers.	0,25 I (100:5)	341
99		79	191 u. Zers.	0,09 I (100:5)	326

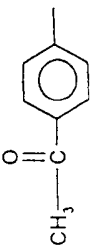
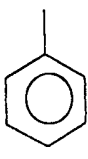
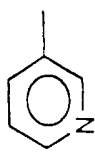
A példa száma	R <sup>36</sup>	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
100		82	198 u. Zers.	0,27 I (100:5)	367

A táblázatban u. Zers. jelentése: bomlás

14. táblázat



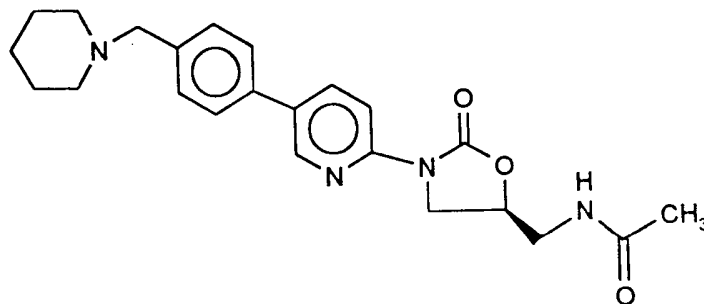
A példa száma	R <sup>37</sup>	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> (Etil-acetát) (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
101		14	228 u. Zers.	0,5 I (100:5)	380
102		64	159 u. Zers.	0,35 I (100:5)	390

A példa száma	R <sup>37</sup>	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>r</sub> (Etil-acetát) (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
103		40	207 u. Zers.	0,21 I (100:5)	404
104		65	211 u. Zers.	0,45 I (100:5)	-
105		18	200 u. Zers.	0,4 I (100:5)	362

A táblázatban u. Zers. jelentése: bomlás.

106. példa

(5S)-3-[5-(4-(Piperidin-1-il)-fenil)-piridin-2-il]-5-acetil-amino-metil-oxazolidin-2-on



340 mg, 1 mmól 40. példa szerinti aldehid és 86 mg, 1 mmól piperidin 10 ml diklór-metánnal készített kevert szuszpenziójához hozzáadunk 0,37 ml, 1,26 mmól tetraizopropoxi-titánt, és 1 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, miközben tiszta oldat keletkezik. Ezután az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot 2 ml etanolban oldjuk, hozzáadunk 44 mg, 0,67 mmól nátrium-ciano-bórhidridet, és az elegyet 18 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot 40 ml etil-acetátból és vízből álló 1:1 arányú elegyben felvesszük. A szerves fázist elválasztjuk, 2 x 10 ml vízzel és 10 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószer lepárlása és a maradék 80 g kovasavgélen történő kromatografálása (diklór-metán és metanol 9:1 arányú eluálásával) után 187 mg, 46 % cím szerinti vegyületet kapunk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 154-155 °C.

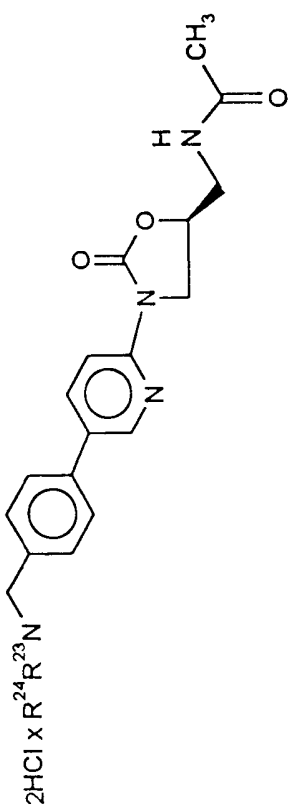
$R_f = 0,20$  (diklór-metán:metanol 9:1)

MS (FAB)  $m/z = 409$  (M+H)<sup>+</sup>


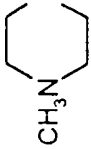
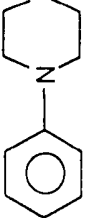
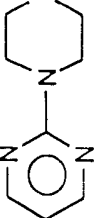
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 1,3-1,6$  (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ); 1,84 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,33 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,45 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,91 (dd, I = 8,10  $\text{N}_2$ , 1H, H-4 transz); 4,25 (dd, I = 10,10  $\text{N}_2$ , 1H, H-4 cisz); 4,78 (m, 9H, H-5); 7,40, 7,68 (AB, I = 9  $\text{H}_2$ , Harom); 8,13 (s, 2H, piridil H-3,4); 8,25 (m, 1H,  $\text{NHCO}$ ); 8,70 (m, 1H, piridil H-6).

A 106. példában leírt módon a 40. példa szerinti aldehid redukzív aminálásával, és a megfelelő hidrokloridokká alakításával a 62. példa analógiájára állítjuk elő a 15. táblázatban felsorolt vegyületeket liofilizát formájában.

15. táblázat

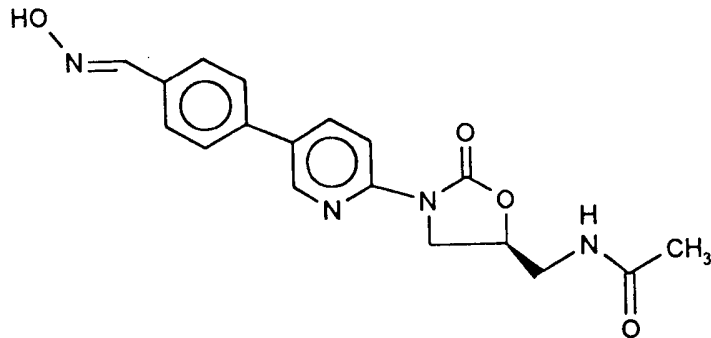


A példa száma	R <sup>23</sup> és R <sup>24</sup> együtt vagy R <sup>23</sup> és R <sup>24</sup>	Termelés (%)	R <sub>f</sub> /futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M + H) <sup>+</sup>
107		41	0,11 I (9:1)	408
108		39	0,49 I (9:1)	410 <sup>ab</sup>

A példa száma	R <sup>23</sup> és R <sup>24</sup> együtt vagy R <sup>23</sup> és R <sup>24</sup>	Termelés (%)	R <sub>f</sub> /futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M + H) <sup>+</sup>
109		20	0,15 I (9:1)	380 <sup>a)</sup>
110		27	0,11 I (9:1)	424
111		25	0,53 I (9:1)	486
112		20	0,49 I (9:1)	488

113. példa

(5S)-3-[5-(4-Hidroximino-metil)-fenil]-piridin-2-il]-  
-5-acetil-amino-metil-oxazolidin-2-on



340 mg, 1 mmól 40. példa szerinti aldehid 15 ml etanollal készített kevert szuszpenzióját 0,33 ml, 4 mmól piridinnel és 278 mg, 4,0 mmól hidroxil-amin-hidrokloriddal elegyítjük és 1 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Az elegyet hagyjuk lehűlni és 15 ml vízzel elegyítjük. A csapadékot leszűrve elválasztjuk, vízzel többször mossuk és vákuumban Sicapent-en szárítjuk. 173 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 233-234 °C.

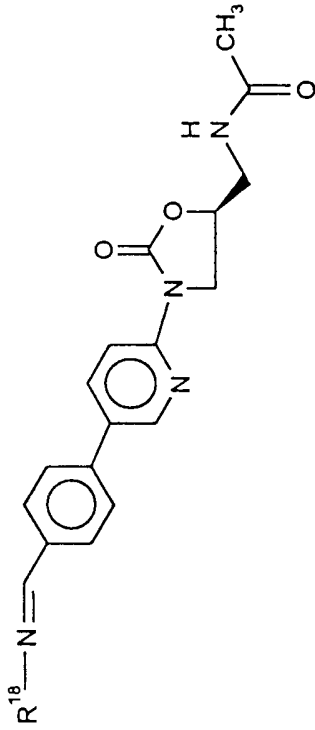
$R_f = 0,29$  (diklór-metán:metanol 9:1).

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ )  $m/z = 355$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

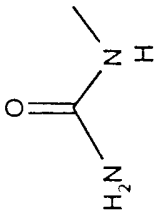
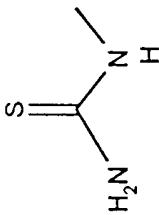
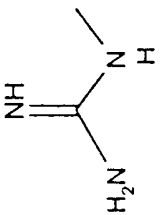
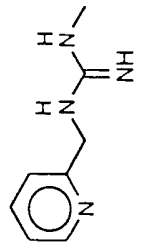
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta = 1,85$  (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 3,46 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,92 (dd,  $I = 8,10$  Hz, 1H, H-4 transz); 4,27 (dd,  $I = 10,10$  Hz, 1H, H-4 cisz); 4,78 (m, 1H, H-5); 7,71, 7,79 (AB,  $I = 11$  Hz, 4H, Harom); 8,20 (m, 2H, piridil H-3,4); 8,26 (m, 1H, NHC=O); 8,72 (széles, 1H, piridil H-6).

A 113. példában leírt módon a 40. példa szerinti aldehid és a megfelelő 16. táblázatban felsorolt vegyületek kondenzálásával kapjuk az alábbi vegyületeket:

16. táblázat

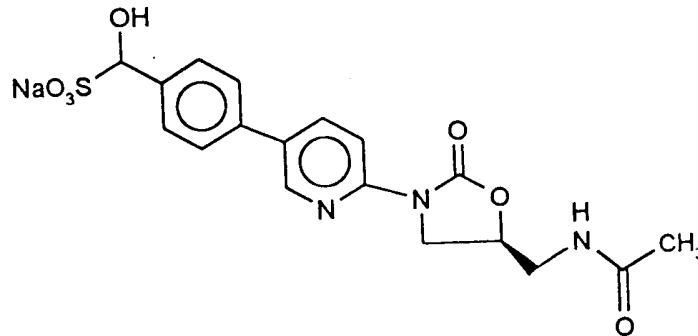


A példa száma	R <sup>18</sup>	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M + H) <sup>+</sup>
114		90	206	0,14 I (9:1)	444

A példa száma	R <sup>18</sup>	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M + H) <sup>+</sup>
115		81	275	0,15 I (9:1)	397
116		92	272	0,35 I (9:1)	413
117		58	235	0,01 III ((8:2)	396
117 a)		96	255	0,05 I (9:1)	487

## 118. példa

(5S)-3-[5-(4-Formil-fenil)-piridin-2-il]-5-acetil-amino-  
-metil-oxazolidin-2-on biszulfidaddukt



232 mg, 0,50 mmól 40. példa szerinti aldehid és 0,2 ml, 39 %-os vizes nátrium-hidrogén-szulfid oldat 20 ml etanollal készített kevert elegyét visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Lehűlés után a csapadékot szűréssel elválasztjuk, etanollal mossuk és vákuumban Sicapent-en szárítjuk. 225 mg, 98 % cím szerinti vegyületet kapunk színtelen kristályok formájában. Olvadáspont: >310 °C.

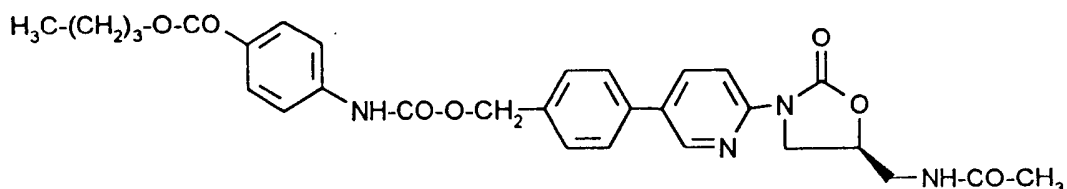
$R_f = 0,29$  (diklór-metán:metanol 9:1)

MS (FAB)  $m/z = 420$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 1,90$  (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,48 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3,92 (dd, I = 8,10 Hz, 1H, H-4 transz); 4,26 (dd, I = 10,10 Hz, 1H, H-4 cisz); 4,75 (m, 1H, H-5); 5,01 (d, I = 5 Hz, 1H, CHOH); 5,92 (d, 5 Hz, 1H, CHOH); 7,57 (m, 2H, Harom); 8,18 (s, 2H, piridil H-3,4); 8,30 (m, 1H, NHCO); 8,70 (s, 1H, piridil H-6).

## 119. példa

(5S)-3-[5-((4-(n-Butiloxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil)-  
-oxi-metil)-fenil]-piridin-2-il]-5-acetil-amino-metil-  
-oxazolidin-2-on



80 mg, 0,25 mmól 120. példa szerinti alkohol 35 ml diklór-  
-metánnal készített kevert oldatát 0,11 ml, 0,77 mmól trietil-  
-aminnal és 61 mg, 0,28 mmól 4-izocianáto-n-butyl-benzoáttal  
elegyítjük, miközben terjedelmes csapadék keletkezik. Ezt 1 óra  
hosszat keverjük szobahőmérsékleten, majd a csapadékot leszűr-  
jük, 3 x 5 ml diklór-metánnal mossuk és magas vákuumban  
Sicapent-en szárítjuk. 82 mg, 77 % cím szerinti vegyületet  
kapunk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 233-234 °C.

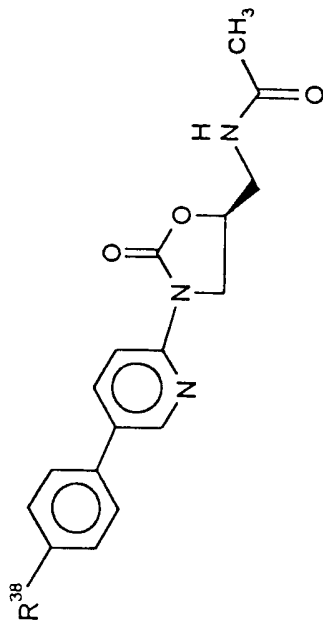
$R_f = 0,43$  (diklór-metán:metanol 9:1)

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ )  $m/z = 561$  (M+H)<sup>+</sup>

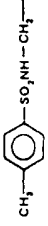
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta = 0,93$  (t, I = 6,5 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  
1,40 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,82 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 3,46  
(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,92 (dd, I 8,10 Hz, 1H, H-3 transz); 4,25 (m,  
3H, 4 cisz,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ); 4,75 (m, 1H, H-5); 5,25 (2, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ );  
7,55, 7,61, 7,77, 7,90 (AB, I 10 Hz, 8H,  $\text{C}_6\text{NH}_4$ ); 8,18 (s, 2H,  
piridil H-3,4); 8,28 (m, 1H,  $\text{NHCO}$ ); 8,73 (s, 1H, piridil  
H-6); 10,23 (s, 1H,  $\text{NHCOO}$ ).

A fenti példák analógiájára állítjuk elő a 17. táblázatban felsorolt vegyületeket.

17. táblázat

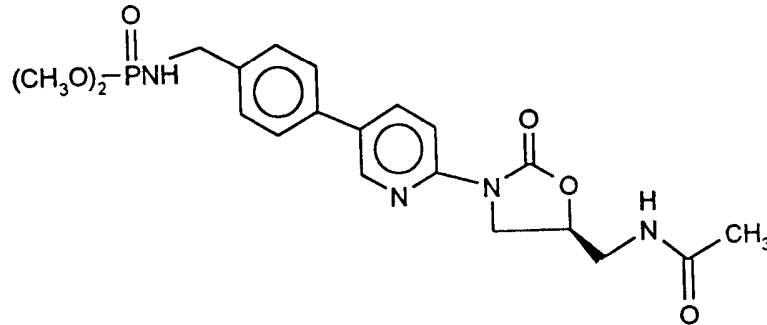


A példa száma	R <sup>38</sup>	Analóg előállítási módszer példaszáma	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
120	HO-CH <sub>2</sub> -	60	81	175	0,29 I (9:1)	342
121	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> -	15	86	168	0,42 I (9:1)	420
122	N <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	19	59	142	0,46 I (9:1)	367

A példa száma	R <sup>38</sup>	Analog előállítás módster példaszáma	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
123	2 HCl x H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	23	46		0,02 I (9:1)	341
124	CH <sub>3</sub> CONH-CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	27	68	215	0,24 I (9:1)	383
125	CHONH-CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	27				
126		15	76	amorph	0,32 I (9:1)	495

127. Példa

(5S)-3-[5-(4-(Dimetoxi-foszfóril-amino-metil)-fenil)-  
-piridin-2-il]-5-acetil-amino-metil-oxazolidin-2-on



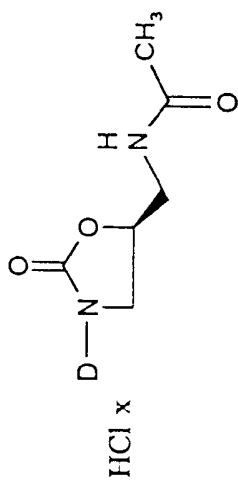
310 mg, 0,85 mmól 122. ps azid 1,5 ml dimetoxi-metánnal készített kevert oldatát 70 °C-ra melegítjük, és lassan hozzá-csepegtetünk gázfejlődés közben 0,12 ml, 1,02 mmól trimetil-foszfítot. Ezután az elegyet 2 óra hosszat 70 °C-on keverjük, hagyjuk lehűlni és 30 ml 1:1 arányú etil-acetát és víz elegyébe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert lepároljuk, a maradékot 15 g kovasavgélen kromatografáljuk. Diklór-metán:metanol 97:3 arányú elegyével eluálva 213 mg, 56 % cím szerinti vegyületet kapunk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 131-132 °C.

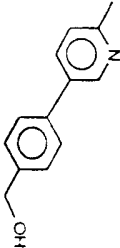
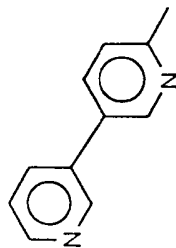
$R_f = 0,28$  (diklór-metán:metanol 9:1).

A 62. példa analógiájára állítjuk elő a 18. táblázatban felsorolt vegyületeket.

18. táblázat



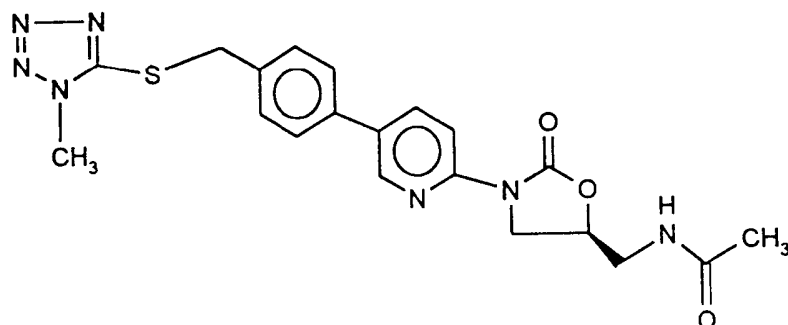
A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
128		90	211	0,67 III (8:2)	365
129		81	Lyophilisat	0,58 II (9:1)	287

A példa száma	D	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
130		86	Lyophilisat	0,30 I (9:1)	-
131		82	Lyophilisat	0,32 I (9:1)	313

A táblázatban Lyophilisat jelentése: liofilizát

132. példa

(5S)-3-[5-(4-(1-Metil-1H-terazol-5-il-tiometil)-fenil)-  
-piridin-2-il]-5-acetil-amino-metil-oxazolidin-2-on



122 mg, 0,29 mmól 121. példa szerinti mezilát 2 ml acetonitrillel készített oldatát 0,05 ml, 0,32 mmól trietil-aminnal és 36 mg, 0,31 mmól 1-metil-tetrazol-5-tiollal elegyítjük, és 1 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Ezután hozzáadunk 1 g kovasavgélt, és az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot kromatografálással tisztítjuk 10 g kovasavgélen, etil-acetáttal eluálva.

72 mg, 57 % cím szerinti vegyületet kapunk színtelen kristályok formájában, melyek 154-155 °C-on olvadnak.

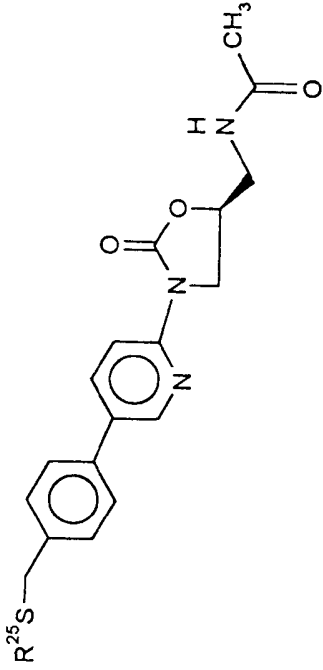
$R_f = 0,10$  (etil-acetát)

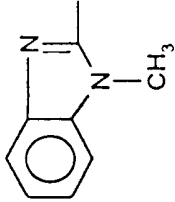
MS (DCI,  $\text{NH}_3$ )  $m/z = 440$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

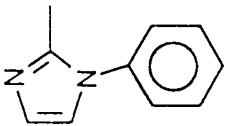
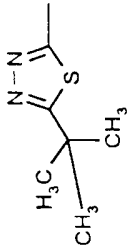
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta = 1,85$  (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3,45 (m 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,89 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,91 (m, 1H, H-4 transz); 4,26 (dd, I 10,10 Hz, 1H, H-4 cisz); 4,58 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,77 (m, 1H, H-5); 7,50, 7,68 (AB, I = 9 Hz, 4H, Harom); 8,16 (s, 2H, piridil H-3,4); 8,25 (m, 1H,  $\text{NHCO}$ ); 8,70 (s, 1H, piridil H-6).

A 132. példa analógiájára a mezilát és a megfelelő heteroariltiolok reagáltatásával kapjuk a 19. táblázatban felsorolt vegyületeket.

19. táblázat

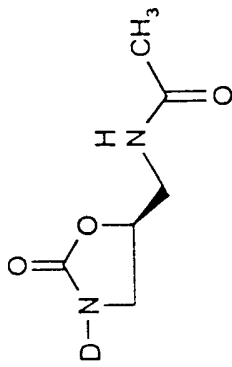


A példa száma	R <sup>25</sup>	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
133		60	172	0,15 IV	488

A példa száma	R <sup>26</sup>	Termelés (%)	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
134		40	101	0,40 I (95:5)	
135		55	164	0,15 IV	498

A 65. példa analógiájára állítjuk elő a 20. táblázatban felsorolt vegyületeket.

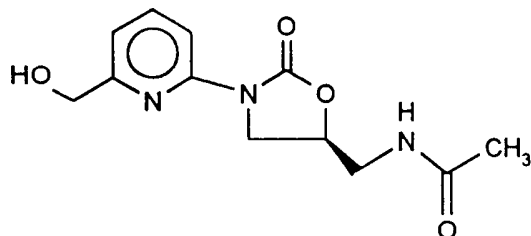
20. táblázat



A példa száma	D	Termelés (%)	Kiindulási vegyület példa-száma	O.p. (°C)	R <sub>f</sub> /Futtatószer (arány)	MS (FAB) m/z (M + H) <sup>+</sup>
136		83	49	173	0,06 I(9:1)	266

137. példa

(5S)-3-[6-(Hidroxi-metil)-piridin-2-ill]-5-acetil-amino-  
-metil-oxazolidin-2-on



5,80 g, 21,88 mmól 138. példa szerinti N-oxid 50 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített 0 °C-ra hűtött kevert oldatát 6 perc alatt elegyítjük 18,5 ml, 131 mmól trifluor-ecetsav hidriddel. Ezután a hűtőfürdőt eltávolítjuk, 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd az elegyet 130 ml jéghideg te-  
lített nátrium-karbonát-oldatba keverjük, és 1 óra hosszat jól keverjük, majd az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és a vizes fázist nyolcszor extraháljuk 50 ml etil-acetáttal és 5 x 50 ml diklór-metánnal, és az egyesített extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot 100 g kovasavgélen kromatografáljuk, diklór-metán és metanol 9:1 arányú elegyével eluálva 5,79 g, 98 % cím szerinti vegyületet kapunk világossárga kristályok formájában. Olvadáspont: 138 °C.

$R_f = 0,26$  (diklór-metán:metanol 9:1).

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ )  $m/z = 266$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 1,84$  (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3,82 (dd, I = 8,10 Hz, H-4 transz); 4,20 (dd, I = 10,20, 1H, H-4 cisz); 4,50 (d, I = 6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 4,72 (m, 1H, H-5); 5,42 (t, I = 6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH); 7,21 (d, I = 8 Hz, 1H, piridil-H); 7,90 (m, 2H, piridil-H); 8,25 (bt, I = 7 Hz, 1H, NHCO).

**Szabadalmi igénypontok**

1. (I) általános képletű heteroaril-oxazolidinonok - ahol
- R<sup>1</sup> jelentése azido-, hidroxil- vagy -OR<sup>2</sup>, O-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> vagy -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> általános képletű csoport, amelyben
- R<sup>2</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 8 szénatomos acil- vagy hidroxil védőcsoport,
- R<sup>3</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, amely adott esetben egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal van helyettesítve,
- R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> azonos vagy különböző, és jelentésük 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport, hidrogénatom, fenil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil- vagy amino-védőcsoport, vagy
- R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> jelentése -CO-R<sup>6</sup> általános képletű csoport, amelyben
- R<sup>6</sup> jelentése 3 - 6 szénatomos cikloalkil-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil-, fenilcsoport vagy hidrogénatom,
- D jelentése egy szénatomon keresztül közvetlenül kapcsolódó 6-tagú aromás heterociklus, amely legalább egy nitrogénatomot tartalmaz, vagy
- egy szénatomon keresztül kapcsolódó 6-tagú bi- vagy triciklusos aromás csoport, amely legalább egy nitrogéntartalmú gyűrűt tartalmaz, vagy
- β-karbolin-3-il vagy a 6-gyűrűn közvetlenül kapcsolódó

indolizininil-csoport, ahol a ciklusok adott esetben legfeljebb háromszor azonos vagy különböző csoporttal vannak helyettesítve, mégpedig karboxilcsoporttal, halogén-atommal, ciano-, merkaptó-, formil-, trifluor-metil-, nitro-, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-tio- vagy acilcsoporttal, melyek legfeljebb 6 szénatomosak, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoporttal, amely önmagában helyettesítve lehet hidroxilcsoporttal, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 5 szénatomos alkoxi- vagy acilcsoporttal, vagy  $-NR^7R^8$  képletű csoporttal, ahol  $R^7$  és  $R^8$  azonos vagy különböző és lehet

hidrogénatom, formil-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy acilcsoport, fenil- vagy 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy a nitrogénatommal együtt 5-6-tagú telített heterociklust képez, amely adott esetben egy további heteroatomot, mégpedig nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmaz, és amely adott esetben egy további nitrogénatomon szubsztituálva lehet fenil-, pirimidil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 3 szénatomos alkil- vagy acilcsoporttal, és/vagy

a ciklusok adott esetben  $-NR^{7'}R^{8'}$  csoporttal lehetnek helyettesítve, ahol

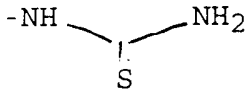
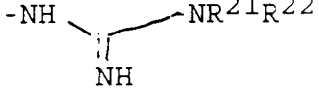
$R^{7'}$  és  $R^{8'}$  azonos vagy különböző, és jelentésük a fent megadott  $R^7$  és  $R^8$  definícióval azonos, és ezekkel

azonosak vagy ezektől különbözők,  
és/vagy  
a ciklusok adott esetben 2 - 8 szénatomos alkenil-fenil-,  
fenil- vagy 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen, leg-  
feljebb három heteroatomot, kén, nitrogén- és/vagy  
oxigénatomot tartalmazó heterociklussal lehetnek helyette-  
sítve, melyek önmagukban adott esetben szubsztituálva  
vannak  $-CO-NR^9R^{10}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{13}-SO_2-R^{14}$ ,  $R^{15}R^{16}N-SO_2-$ ,  
 $R^{17}-S(O)_a-$ ,  $R^{18}-N=CH-$  vagy  $-CH(OH)-SO_3R^{20}$  csoporttal,  
ahol

a jelentése 0, 1 vagy 2,  
 $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$  és  $R^{16}$  azonos vagy különböző, és jelen-  
tésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, leg-  
feljebb 6 szénatomos alkil-, toлил- vagy fenil-  
csoport,

$R^{11}$  és  $R^{12}$  azonos vagy különböző, és jelentésük ugyanaz,  
mint a fent definiált  $R^7$  és  $R^8$  jelentése, és ezzel  
azonos vagy különböző,

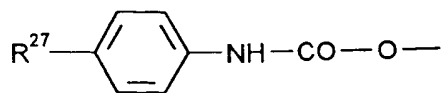
$R^{14}$  és  $R^{17}$  azonos vagy különböző, és jelentésük a fent  
megadott  $R^3$  jelentésének felel meg, és ezzel  
azonos vagy különböző,

$R^{18}$  jelentése hidroxil-, benziloxi- vagy  $-NH-CO-NH_2$ ,  
 $-NH$   vagy  $-NH$   csoport,

ahol

$R^{21}$  és  $R^{22}$  azonos vagy különböző, és lehet hidrogén-  
atom, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb

4 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet fenil- vagy piridilcsoporttal,  $R^{20}$  jelentése hidrogénatom vagy nátriumion, és/vagy adott esetben legfeljebb 2 azonos vagy különböző karboxilcsoporttal, halogénatommal, ciano-, merkaptó-, formil-, trifluor-metil-, nitro-, fenil-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-tio- vagy acilcsoporttal, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, mely utóbbi szubsztituálva lehet hidroxil-, azido-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 5 szénatomos alkoxi- vagy acilcsoporttal, vagy  $-NR^{23}R^{24}$ ,  $R^{25}-S-$ ,  $R^{26}-SO_2O-$  vagy



csoporttal, ahol

$R^{23}$  és  $R^{24}$  jelentése a fenti  $R^7$  és  $R^8$  jelentésének felel meg, és ezzel azonos vagy ettől különbözik, vagy

$-P(O)(OR^{28})(OR^{29})$  vagy  $R^{30}-SO_2-$  csoport,

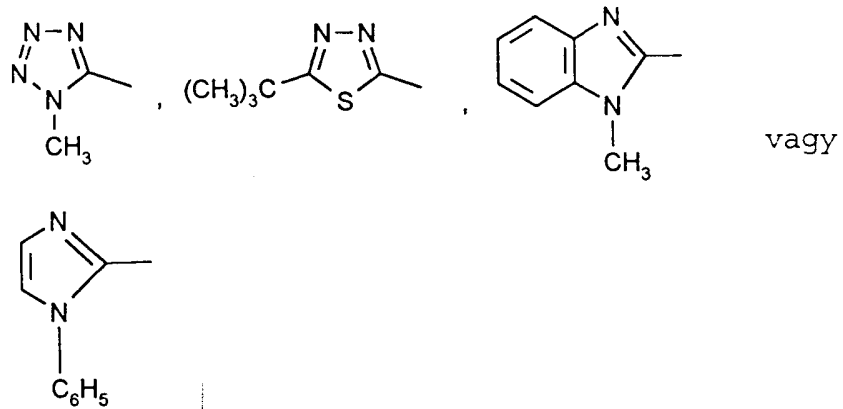
ahol

$R^{28}$  és  $R^{29}$  jelentése azonos vagy különböző, és

lehet hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 3 szénatomos alkilcsoport,

$R^{30}$  jelentése metil-, fenil- vagy tozilcsoport,

R<sup>25</sup> jelentése

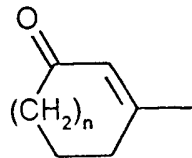


csoport,

R<sup>26</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 3 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>27</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos karboxilcsoport,

és/vagy a ciklusok adott esetben



képletű csoporttal lehetnek szubsztituálva, ahol

n értéke 0, 1 vagy 2 -

és N-oxidjaik és sóik.

2. Az 1. igénypont szerint heteroaril-oxazolidinonok - ahol

R<sup>1</sup> jelentése azido-, hidroxil- vagy  $-\text{OR}^2$ ,  $\text{O}-\text{SO}_2\text{R}^3$  vagy  $-\text{NR}^4\text{R}^5$  képletű csoport, amelyben

R<sup>2</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6

- szénatomos acil- vagy benzilcsoport,
- R<sup>3</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 3 szénatomos alkil-, fenil vagy toluoilcsoport,
- R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoport, hidrogénatom, fenil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, terc-butoxi-karbonil- vagy benziloxi-karbonil-csoport vagy
- R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> jelentése -CO-R<sup>6</sup> csoportot jelent, ahol R<sup>6</sup> jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, fenilcsoport vagy hidrogénatom lehet,
- D jelentése cinnolinil-, pteridinil-, akridinil-, kinazolinil-, kinoxalinil-, naftiridinil-, ftalazinil-, kinolil-, izokinolil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil- vagy piridazinil-csoport, ahol a ciklusok adott esetben legfeljebb 3 azonos vagy különböző karboxilcsoporttal, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, ciano-, merkaptó-, trifluor-metil-, formil-, nitro-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-tio- vagy acilcsoporttal, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal lehetnek szubsztituálva, mely utóbbi szubsztituálva lehet hidroxilcsoporttal, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi- vagy acilcsoporttal, vagy -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> képletű csoporttal, ahol

$R^7$  és  $R^8$  azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom, formilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 3 szénatomos alkil- vagy acilcsoport, fenil-, ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, vagy a nitrogénatommal együtt képezhet morfolinil-, pirrolidinil-, piperazinil- vagy piperidil-gyűrűt, melyek adott esetben szubsztituálva lehetnek egy szabad N-csoporton keresztül is fenil-, pirimidil-, metil-, etil- vagy acetilcsoporttal,

és/vagy

a ciklusok adott esetben  $-NR^7R^8$  csoporttal vannak szubsztituálva, ahol

$R^7$  és  $R^8$  megfelel a fenti  $R^7$  és  $R^8$  jelentésének, és ezzel azonosak vagy különbözők,

és/vagy

a ciklusok adott esetben szubsztituálva lehetnek 2 - 4 szénatomos alkenil-fenil-, fenil-, piridil- vagy tienil-csoporttal, melyek önmagukban adott esetben szubsztituálva lehetnek  $-CO-NR^9R^{10}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{13}-SO_2-R^{14}$ ,  $R^{15}R^{16}N-SO_2-$ ,  $R^{17}-S(O)_a-$ ,  $R^{18}-N=CH-$  képletű csoporttal vagy  $-CH(OH)-SO_3R^{20}$  képletű csoporttal, ahol

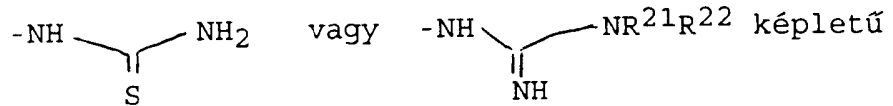
a jelentése 0, 1 vagy 2,

$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$  és  $R^{16}$  azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, toлил- vagy fenil-csoport,

$R^{11}$  és  $R^{12}$  azonos vagy különböző, és jelentésük a fenti

R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentésének felel meg, és ezzel azonosak vagy különbözők,

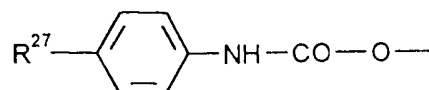
R<sup>14</sup> és R<sup>17</sup> azonos vagy különböző, és jelentésük a fenti R<sup>3</sup> jelentésével azonos, és ezzel azonos vagy különböző, R<sup>18</sup> jelentése hidroxil-, benziloxi- vagy -NH-CO-NH<sub>2</sub>,



csoport, ahol

R<sup>21</sup> és R<sup>22</sup> azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 3 szénatomos alkilcsoport, amely önmagában szubsztituálva lehet fenil- vagy piridilcsoporttal,

R<sup>20</sup> jelentése hidrogénatom vagy nátriumion, és/vagy önmagában adott esetben szubsztituálva lehetnek legfeljebb 2 azonos vagy különböző karboxilcsoporttal, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, ciano-, merkapto-, trifluor-metil-, formil-, nitro-, fenil-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-tio- vagy acilcsoporttal, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal, mely utóbbi szubsztituálva lehet hidroxil-, azido-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi- vagy acilcsoporttal, vagy -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>-S-, R<sup>26</sup>-SO<sub>2</sub>O- csoporttal vagy



képletű csoporttal, ahol

$R^{23}$  és  $R^{24}$  jelentése a fenti  $R^7$  és  $R^8$  jelentésével azonos,

és ezzel azonos vagy ettől különböző lehet, vagy

$-P(O)(OR^{28})(OR^{29})$  vagy  $R^{30}-SO_2-$  csoport,

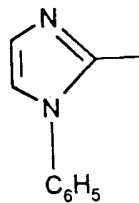
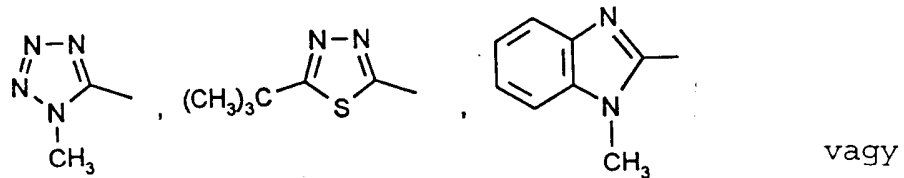
ahol

$R^{28}$  és  $R^{29}$  jelentése azonos vagy különböző, és

lehet hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport,

$R^{30}$  jelentése metil-, fenil- vagy toлилcsoport,

$R^{25}$  jelentése



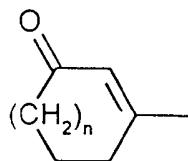
képletű csoport,

$R^{26}$  jelentése metil-, etil-, propil- vagy izopropil-csoport,

$R^{27}$  jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 5

szénatomos alkoxi-karbonil- vagy karboxilcsoport,

és/vagy a ciklusok adott esetben szubsztituálva lehetnek



képletű csoporttal, amelyben

$n$  értéke 0, 1 vagy 2 -

és sói és N-oxidjai.

3. Az 1. igénypont szerint heteroaril-oxazolidinonok - ahol

$R^1$  jelentése azido-, hidroxil- vagy  $-OR^2$ ,  $O-SO_2R^3$  vagy  $-NR^4R^5$  képletű csoport, ahol

$R^2$  jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos acilcsoport,

$R^3$  jelentése metil-, etil-, fenil vagy toluoilcsoport,

$R^4$  és  $R^5$  jelentése azonos vagy különböző, és jelentése ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoport, hidrogénatom, fenil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 5 szénatomos alkilcsoport vagy

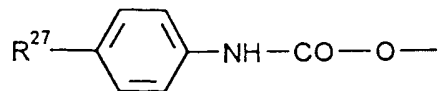
$R^4$  vagy  $R^5$  jelentése  $-CO-R^6$  csoportot jelent, ahol

$R^6$  jelentése ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, hidrogénatom vagy fenilcsoport,

$D$  jelentése cinnolinil-, kinoxalinil-, naftiridinil-, ftalazinil-, kinolil-, izokinolil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil- vagy piridazinil-csoport, ahol a ciklusok adott esetben legfeljebb 2 azonos vagy különböző karboxilcsoporttal, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, ciano-, formil-, trifluor-metil-, nitro-, vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, alkoxi-, alkoxi-karbonil-vagy acilcsoporttal, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal vannak szubsztituálva, ahol az utóbbi alkilcsoport még helyettesítve lehet hidroxilcsoporttal, egyenes vagy elágazó



$R^{21}$  és  $R^{22}$  azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, melyek fenil- vagy piridilcsoporttal lehetnek helyettesítve, és  $R^{20}$  jelentése hidrogénatom vagy nátriumion, és/vagy helyettesítve lehetnek adott esetben legfeljebb 2 azonos vagy különböző karboxilcsoporttal, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, ciano-, formil-, trifluor-metil-, nitro-, fenil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-, alkoxi-karbonil- vagy acilcsoporttal, vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal, mely utóbbi szubsztituálva lehet hidroxil-, azido-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi- vagy acilcsoporttal, vagy  $-NR^{23}R^{24}$ ,  $R^{25}-S-$ ,  $R^{26}-SO_2O-$  csoporttal vagy



képletű csoporttal, ahol

$R^{23}$  és  $R^{24}$  jelentése  $R^7$  és  $R^8$  jelentésének felel meg,

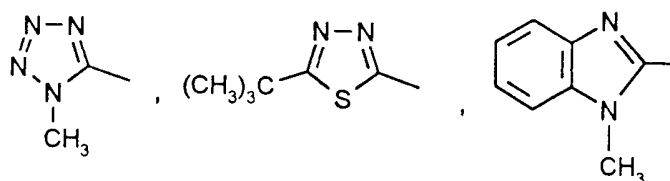
és ezzel azonos vagy ettől különböző, vagy

$-P(O)(OCH_3)_2$  vagy  $R^{30}-SO_2-$  képletű csoport,

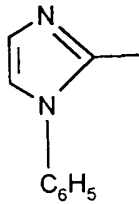
ahol

$R^{30}$  jelentése metil-, fenil- vagy toлилcsoport,

$R^{25}$  jelentése



vagy

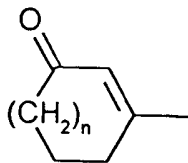


képletű csoport,

R<sup>26</sup> jelentése metil-, etil- vagy propilcsoport,

R<sup>27</sup> jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,

és/vagy a ciklusok adott esetben helyettesítve lehetnek



képletű csoporttal, ahol

n értéke 0, 1 vagy 2 -

és sói és N-oxidjai.

4. Az 1-3. igénypontok szerinti heteroaril-oxazolidinonok alkalmazása gyógyszerkészítmények előállításánál.

5. Az 1-3. igénypontok szerinti heteroaril-oxazolidinonokat tartalmazó gyógyászati készítmények.

Buzásné

A meghatalmazott:  
**DANUBIA**  
**Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.**

Kerény Judit

szabadalmi ügyvivő

+ 8 rajzoldal

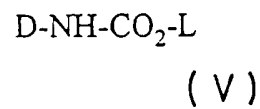
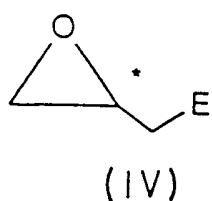
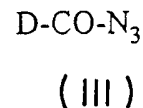
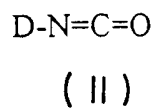
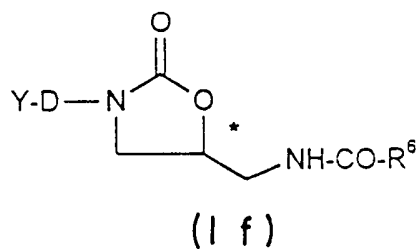
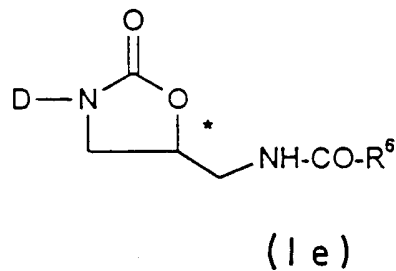
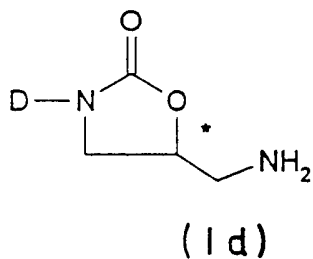
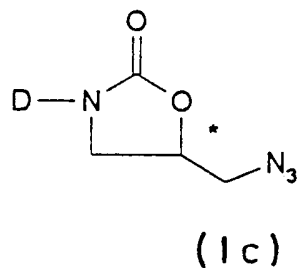
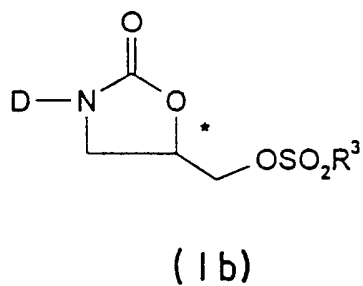
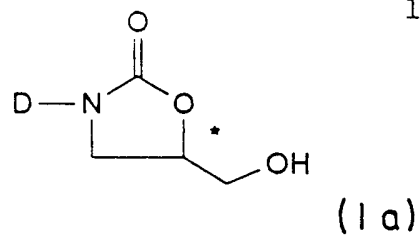
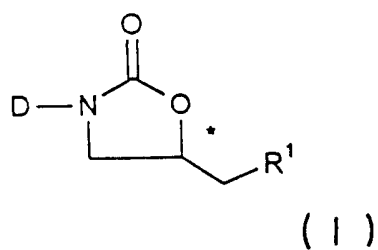
2173/95

75035

3547

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1/8

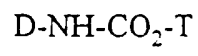


2173/95

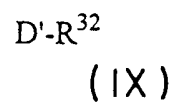
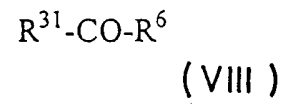
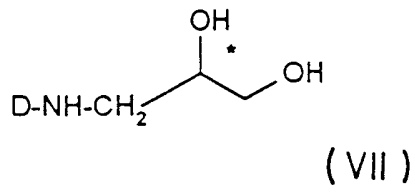
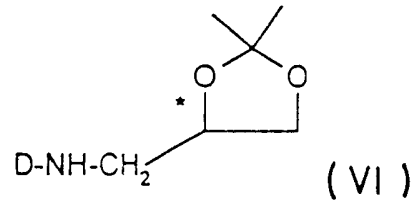
DBL 7

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2/8

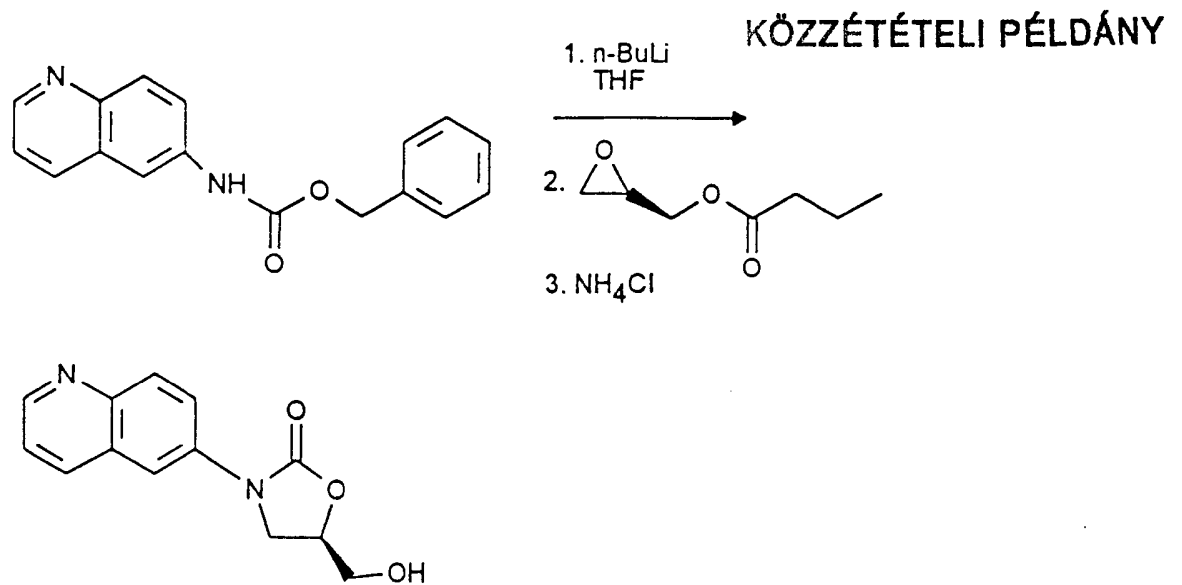


(V a)

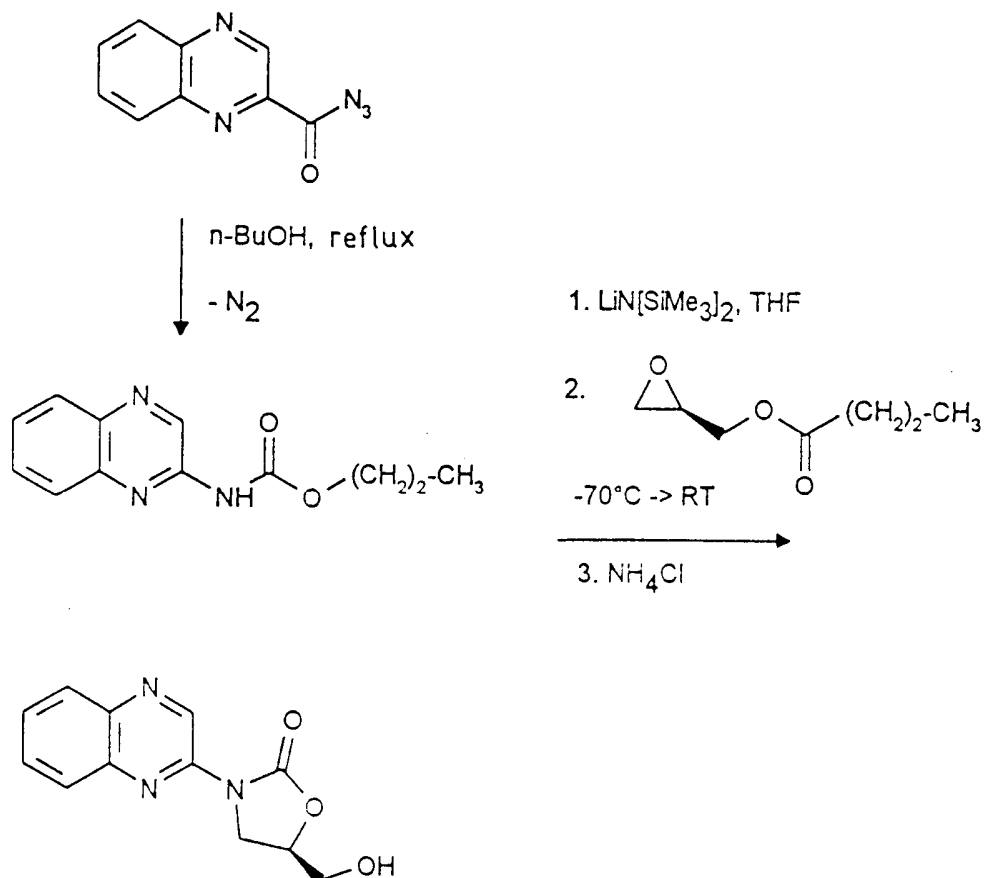




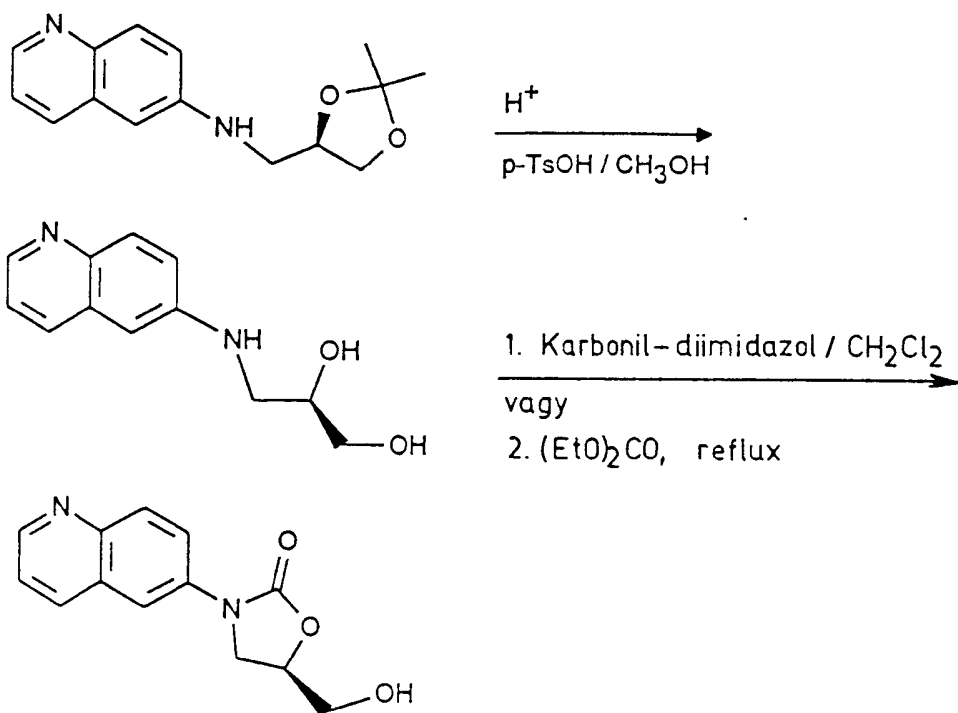
## B) reakcióvázlat



## C) reakcióvázlat

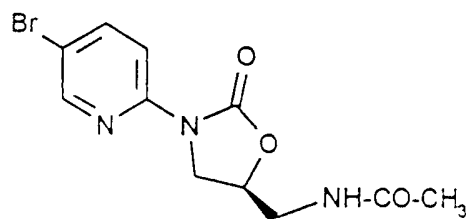
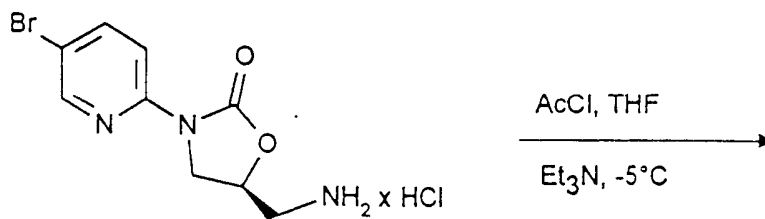
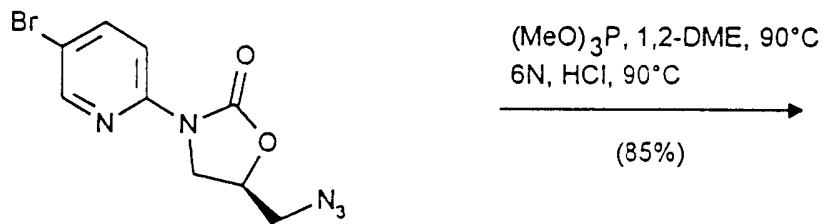
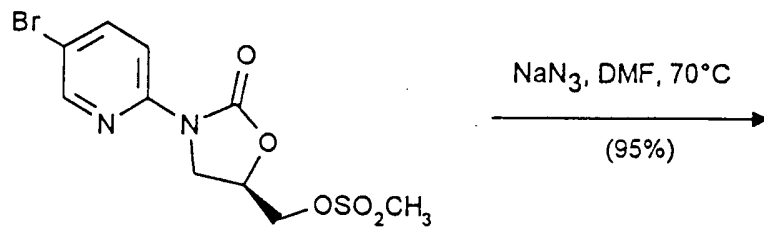
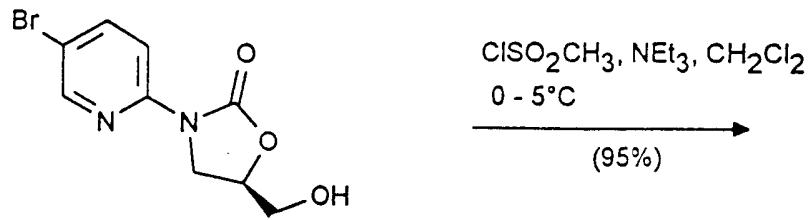


## D) reakcióvázlat



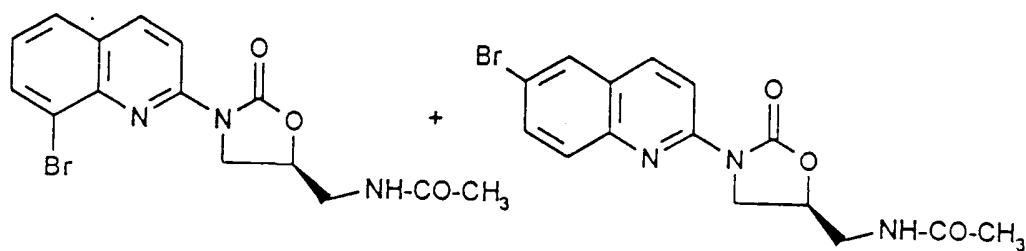
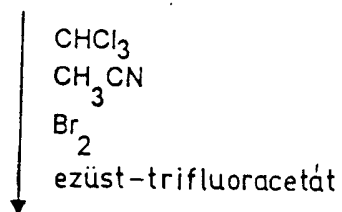
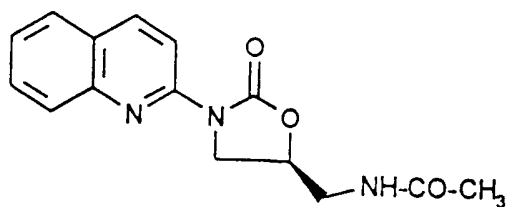
## E) reakcióvázlat

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



## F) reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



## G) reakcióvázlat

