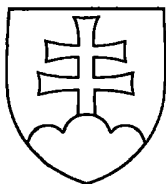


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 30.10.1998  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/065 376  
(32) Dátum priority: 12.11.1997  
(33) Krajina priority: US  
(40) Dátum zverejnenia: 11.12.2000  
(86) Číslo PCT: PCT/US98/22639, 30.10.1998

(21) Číslo dokumentu:

# 618-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C 07D 413/10  
A 61K 31/42  
C 07D 413/14

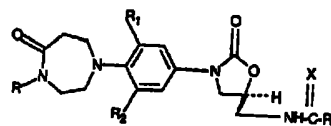
(71) Prihlasovateľ: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, MI, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Hester Jackson B., Jr., Galesburg, MI, US;

(74) Zástupca: Guniš Jaroslav, Mgr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Deriváty oxazolidinónu a farmaceutické kompozície

(57) Anotácia:  
Derivát oxazolidinónu všeobecného vzorca (I) alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ, ktorá je antimikrobiálnym prostriedkom účinným proti rôznym ľudským a veterinárnym patogénom vrátane grampozitívnych aeróbnym organizmov, gramnegatívnych organizmov a anaeróbnym organizmov.



(I)

## Deriváty oxazolidinónu a farmaceutické kompozície

### Oblasť techniky

Vynález sa týka oxazolidinónových zlúčeniny alebo ich farmaceuticky prijateľných solí a farmaceutických prípravkov, ktoré ich obsahujú ako účinné látky na prevenciu alebo liečbu infekčných ochorení. Tieto zlúčeniny sú zvláštne oxazolidinóny majúce substituent hexahydro-1,4-diazepin-5-ón.

Presnejšie sa oxazolidinónové zlúčeniny podľa vynálezu týkajú užitočných bakteriostatik účinných proti rôznym ľudským a veterinárnym patogénom vrátane grampozitívnych aeróbných organizmov ako sú viacnásobne rezistentné *staphylococci* a *streptococci*, gramnegatívne organizmy, napríklad *H. influenzae* a *M. catarrhalis*, ako i anaeróbne organizmy, napríklad druhy *bacteroides* a *clostridia* a organizmy odolné voči kyselinám, napríklad *Mycobacterium tuberculosis* a *Mycobacterium avium*.

### Doterajší stav techniky

Medzinárodná publikácia číslo 97/27188 opisuje piperazin-3-ón analógy, čo sú homológy vynálezu.

Medzinárodná publikácia číslo WO93/23384 opisuje oxazolidinóny obsahujúce substituovanou diazínovú (piperazínovú) časť a ich použitie ako baktériostatiká.

Medzinárodná publikácia číslo WO93/09103 opisuje substituované aryl a heteroaryl-fenyl-oxazolidinóny užitočné ako baktériostatiká.

Medzinárodná publikácia číslo WO90/02744 opisuje 5'-indoliny-5-amidometyloxazolidinóny, 3-(kondenzovaný kruh substituovaný)-fenyl-5-amidometyl-oxazolidinóny a 3-(substituovaný dusík)-fenyl-5-amidometyloxazolidinóny, ktoré sú užitočné ako antibakteriálne prípravky.

Ďalšie rôzne oxazolidinóny sú opísané v USA patentoch 5 547 950, 4 801 600, *J. Med. Chem.*, 32, 1673-81 (1989); *J. Med. Chem.*, 33, 2569-78 (1990); *Tetrahedron*, 45, 1323-26 (1989); a *J. Med. Chem.*, 35, 1156 (1992).

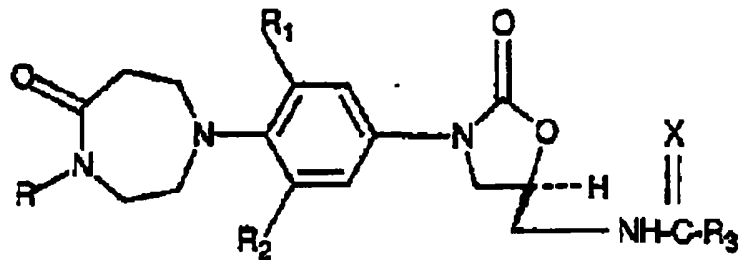
Európska patentová publikácia 352,781 opisuje fenyl a pyridyl substituované fenyl-oxazolidinóny.

Európska patentová publikácia 316,594 opisuje 3-substituované styryloxazolidinóny.

Európska patentová publikácia 312,000 opisuje fenylmetyl a pyridylmetyl substituované fenyloxazolidinóny.

### Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu je derivát oxazolidinónu predstavovaný všeobecným štruktúrnym vzorcom I



alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ, kde:

R je H, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, alebo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl substituovaný jedným alebo dvoma z nasledujúcich skupín:

- a) F,
- b) Cl,
- c) CF<sub>3</sub>,
- d) -OH,
- e) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy,
- f) -CH<sub>2</sub>C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl,
- g) -OC(=O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,
- h) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl S (O)<sub>n</sub> (kde n je 0 až 2),
- i) -CN,
- j) karboxy,
- k) -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxykarbonyl,
- l) -C(=O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,

- m)  $-N(R_4)SO_2C_{1-4}$  alkyl,
- n)  $-N(R_4)C(=O)C_{1-4}$  alkyl,
- o)  $-N(R_4)C(=O)N(R_4)_2$ ,
- p)  $-N(R_4)C(=O)C_{1-4}$  alkoxy,
- q) aryl, alebo
- r) Het;

aryl je fenyl, voliteľne substituovaný jedným alebo dvoma z nasledujúcich skupín:

- a) F,
- b) Cl,
- c) Br,
- d)  $-CF_3$ ,
- e) CN,
- f)  $C_{1-3}$  alkoxy, alebo
- g)  $C_{1-3}$  alkyltio;

Het je 5- alebo 6-členná heteroaromatická časť majúca 1-3 atómy N, O, alebo S, voliteľne substituované nasledujúcimi skupinami:

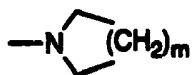
- a) F,
- b) Cl,
- c)  $C_{1-3}$  alkoxy,
- d)  $C_{1-3}$  alkyltio, alebo
- e) CN;

$R_1$  a  $R_2$  sú nezávisle H, F alebo Cl;

$R_3$  je

- a)  $C_{1-6}$  alkyl, voliteľne substituovaný jedným až tromi F alebo jedným až dvoma Cl,
- b)  $C_{1-6}$  alkoxy,
- c) amino,
- d)  $C_{1-6}$  alkylamino,
- e)  $C_{1-6}$  dialkylamino,
- f)  $C_{3-6}$  cykloalkyl,

g) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyltio alebo



h)

kde m je 0, 1, 2, 3 alebo 4);

R<sub>4</sub> je

- a) H, alebo
- b) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; a

X je O alebo S.

Vynález rovnako poskytuje antimikrobiálny prostriedok alebo farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu oxazolidinónovú zlúčeninu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ ako účinnú látku. Antimikrobiálny prostriedok obsahujúci účinnú zložku podľa vynálezu môže sa používať na liečenie alebo prevenciu infekčných ochorení.

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I štruktúrne opísané vyššie sú užitočné bakteriostatiká. Ako bude ďalej vysvetlené, typicky sa môžu tieto zlúčeniny podávať ako antibakteriálne prostriedky s dávkovaním v rozsahu od 0,1 do 100 mg/kg alebo lepšie od 3,0 do 50 mg/kg telesnej hmotnosti denne.

Vo všeobecnom vzorci I uvedenom vyššie je obsah uhlíka v rôznych častiach obsahujúcich uhlíkovodíky uvedený prefixom označujúcim minimálny a maximálny počet atómov uhlíka v danej časti, teda prefix C<sub>i</sub>-C<sub>j</sub> definuje určitý počet atómov uhlíka predstavovaný od celého čísla "i" do celého čísla "j" vrátane.

Termín "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl", ktorý sa tu používa, sa vzťahuje na alkylovú skupinu majúcu jeden až 6 atómov uhlíka, napríklad metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl a ich izoméne formy; s výhodou metyl, etyl, propyl a ich izoméne formy.

Termín "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl" sa vzťahuje na aspoň jednu alkenylovú skupinu s dvojitou väzbou majúca dva až šesť atómov uhlíka, napríklad vinyl, 1-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 1-pentenyl, 1-hexenyl a ich izoméne formy, s výhodou alkenylová skupina majúca 2 až 6 uhlíkových atómov a najlepšie alkenylová skupina majúca 2 až 4 atómy uhlíka.

Termín " $C_2-C_7$  alkynyl" sa vzťahuje na aspoň jednu alkynylóvú skupinu s trojitou väzbou majúca dva až sedem atómov uhlíka, napríklad etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl a ich izoméne formy.

Termín " $C_1-C_6$  alkylamino" sa vzťahuje k alkylovej skupine majúcej jeden až šesť atómov uhlíka pripojených k amino časti.

Termín " $C_1-C_6$  dialkylamino" sa vzťahuje k dvom alkylovým skupinám majúcim jeden až šesť atómov uhlíka pripojených k amino časti.

Termín " $C_1-C_4$  alkoxy" sa vzťahuje k alkylovej skupine majúcej jeden až štyri atómy uhlíka pripojenej k atómu kyslíka hydroxylovej skupiny, napríklad metoxy, etoxy, propoxy, butoxy a ich izoméne formy, s výhodou alkoxy skupina majúca jeden až dva atómy uhlíka.

Termín " $C_1-C_6$  alkyltio" sa vzťahuje k alkylovej skupine majúcej jeden až šesť atómov uhlíka pripojených k tio časti, napríklad metyltio, etyltio, propyltio a ich izoméne formy, s výhodou alkyltio skupina majúca 1 až 2 atómy uhlíka.

Termín " $C_3-C_6$  cykloalkyl" sa vzťahuje k trom až šiestim atómom uhlíka tvoriacich cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl a ich izoméne formy.

Termín "aryl" sa vzťahuje k fenylovej časti voliteľne substituovanej jedným alebo dvoma F, Cl, Br,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C_1-C_3$  alkoxy alebo  $C_1-C_3$  alkyltio;

Termín "Het" sa vzťahuje k 5- alebo 6-člennej heteroaromatickej časti obsahujúcej jeden až tri atómy vybrané zo skupiny skladajúcej sa z atómov O, N alebo S, napríklad furán, tiofén, pyrol, pyrazol, triazol, oxazol, tiazol, izotiazol, oxadiazol, oxatiazol, pyridín, pyridazín, pyrimidín, pyrazín, piperazín a triazíny, ktoré sa všetky môžu voliteľne substituovať jedným substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej z F, Cl,  $C_1-C_3$  alkyltio alebo CN.

Uvedené zlúčeniny, ktoré sú predmetom vynálezu môžu sa premeniť podľa konvenčných metód na svoje soli.

Farmaceuticky prijateľné soli znamená kyslé adičné soli výhodné na podávanie zlúčenín podľa vynálezu. Tie zahŕňujú hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, fosforečnan, acetát, propiónan, laktát, mesylát, maleínan, jantáran, vínan, citran, 2-hydroxyetylsulfonát, fumarán a tak podobne, pokiaľ je prítomná základná skupina. Tieto soli môžu byť v hydratovanej forme. Niektoré zlúčeniny podľa vynálezu môžu tvoriť soli kovov, napríklad sodnú, draselnú, vápenatú a horečnatú soľ a sú zahrnuté do výrazu "farmaceuticky prijateľné soli".

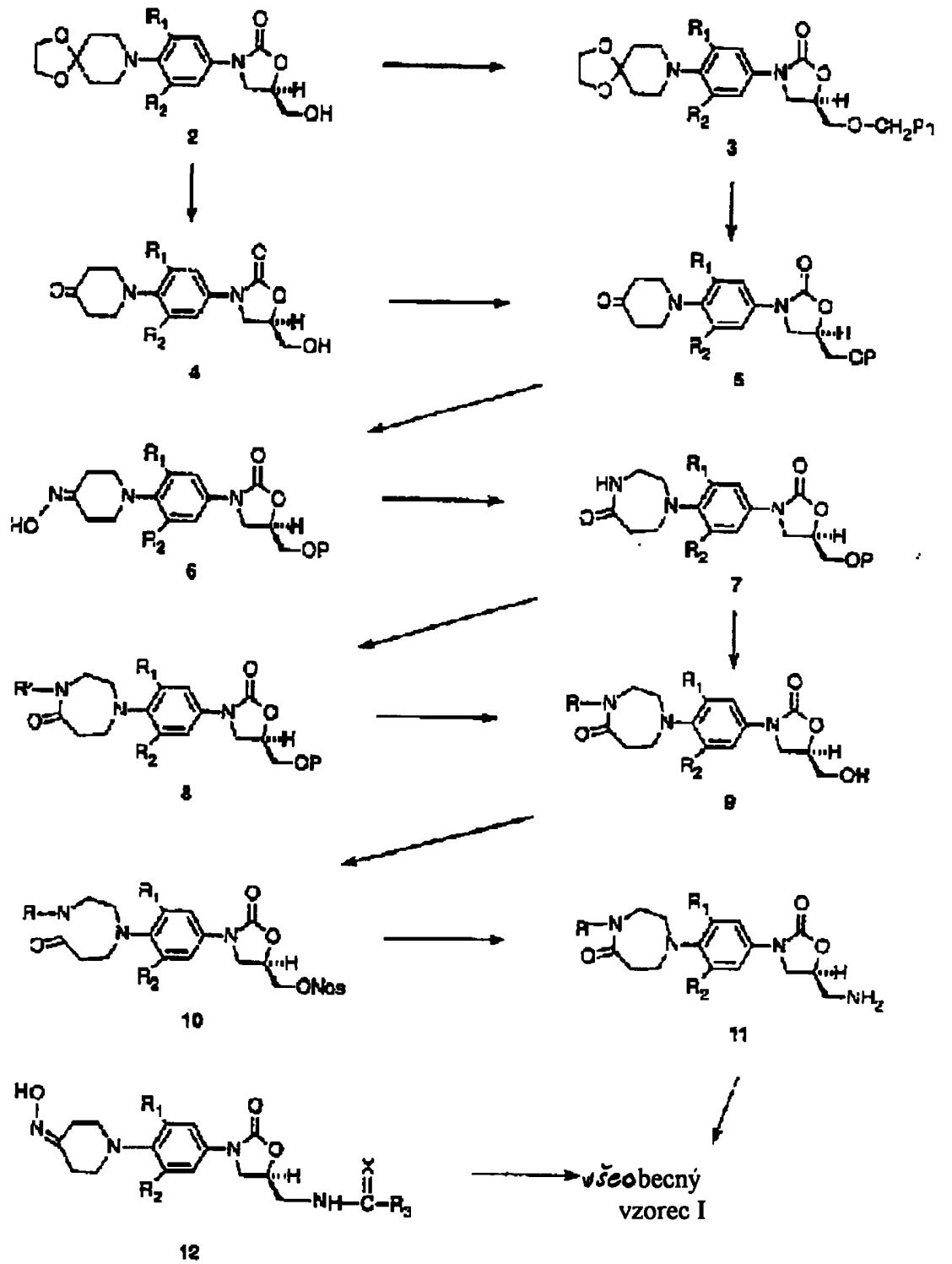
Vzhľadom ku konfigurácii na C-5 oxazolidinónového jadra zlúčenín tak, ako sú znázornené v štruktúre všeobecného vzorca I, môžu zlúčeniny podľa vynálezu mať geometrické, optické alebo iné izoméne formy, pričom vynález zahrnuje všetky tieto izoméry. Racemická zmes a enantioméry sú všetky považované za výhodné ako látky ničiace baktérie. Bez ohľadu na to je výhodná absolútna konfigurácia na C-5 oxazolidinónového jadra zlúčenín predstavovaná v štruktúre všeobecného vzorca I. Táto absolútna konfigurácia sa nazýva (S) podľa Cahn-Ingold-Prelogovho nomenklatúrneho systému. Väčšia časť farmakologickej aktivity spočíva zrejme v tomto (S)-enantioméri a vytvára uvedený antibakteriálny účinok.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť, ako je uvedené v schéme I, kde P predstavuje alkohol chrániaci skupinu, napríklad benzyl alebo terc.butyl dimetylsilyl. Štruktúra 2 podľa schémy je pripravená podľa metód uvedených v príklade 1, krok 1 a 2. V schéme I sú alkoholy štruktúry 2 chránené ako benzylétery. Vo vhodnom postupe pre túto reakciu, roztok alkoholu 2 v rozpúšťadle ako Et<sub>2</sub> alebo THF (tetrahydrofurán) sa nechá reagovať najskôr s hydridom sodným pri teplote 0 až 25 °C a potom s benzylbromidom a tetrabutylamóniumjodidom, aby sa získala štruktúra 3. Etylénketal zo štruktúry 3 môže sa potom odstrániť kyslým katalyzátorom, napríklad kyselinou *p*-toluénsulfónovou v acetóne (tak ako bolo opísané v príklade 1, krok 2) za vzniku štruktúry 5, kde P je benzyl. Alternatívne je možno odstrániť ketal zo štruktúry 2, výsledná štruktúra 4 sa nechá reagovať s terc.butyl dimetylsilyl-chloridom a imidazolom v DMF (dimetylformamid) alebo terc.butyl dimetylsilylchloridom s trietylaminom v dichlórmetáne, aby sa získala štruktúra 5, alkohol chrániaca skupina (P) je terc.butyl dimetylsilyl. Ketón 5 sa potom nechá reagovať s hydrochloridom hydroxylamínu a octanom sodným v metanol-dichlórmetáne, za vzniku oxímu 6 (pozri príklad 1, krok 3). Uskutoční sa Beckmanove preusporiadanie štruktúry 6 *p*-toluénsulfonylchloridom a uhličitanom sodným vo vodnom acetóne pri teplote 20 až 40 °C, za vzniku štruktúry 7. Pre zlúčeniny vzorca I, kde R nie je vodík, môžu sa zlúčeniny 7 alkylovať R'Y, kde Y je Br, I, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> alebo *p*-CH<sub>3</sub>PhSO<sub>3</sub> a R' je vhodný alkylový substituent. Pri jednej z metód tejto alkylácie sa zlúčeniny zo štruktúry 7 nechajú reagovať s hydridom sodným a R'Y v rozpúšťadle, napríklad DMF (dimetylformamid) pri teplote 0 až 25 °C za vzniku 8. Alternatívne sa štruktúra 7 nechá reagovať s R'Y, hydroxidom draselným a tetrabutylamóniumbromidom v THF (tetrahydrofuráne) alebo acetonitrile pri teplote 20 až 25 °C za vzniku 8. Odstránenie

chrániacej skupiny alkoholov **7** alebo **8** sa získa štruktúra **9**. Ak je P benzyléter, je možno toho dosiahnuť hydrogenolýzou vodíkom a paládiovým katalyzátorom v etanole alebo mravčanom amónnym a paládiovým katalyzátorom v metanole pri teplote 10 až 30 °C. Terc.butyl(dimetylsilylová) chrániaca skupina môže sa odstrániť pri kyslých podmienkach alebo fluoridovým iónom. Toto odstránenie chrániacej skupiny môže sa uskutočniť napríklad trifluoroetánovou kyselinou v dichlórmetáne pri teplote 25 °C alebo tetrabutylamóniumchloride v THF (tetrahydrofuráne) pri teplote 25 °C za vzniku alkoholu **9**. Premenu alkoholu **9** na amín **11** je možné uskutočniť, ako je opísané v príklade 1, krok 1. Alternatívne dá reakcia **9** s *m*-nitrobenzénsulfonylchloridom a trietylamínom v dichlórmetáne pri teplote 5 – 25 °C *m*-nitrobenzénsulfonát **10**, ktorý bude reagovať s hydroxidom amónnym v THF (tetrahydrofuráne) alebo acetonitrile-izopropanole pri 30 až 60 °C za vzniku amínu **11**. Reakcia zlúčeniny **11** s acylhalogenidmi, anhydridmi, izokyanátmi, izotiokyanátmi alebo ditioesterami dáva zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R je vodík a X je kyslík sa vhodne pripravujú tak, že sa zlúčeniny **12** nechajú reagovať s *p*-toluénsulfonyl-chloridom a uhličitanom sodným vo vodnom acetóne pri teplote 20 až 40 °C (pozri príklad 1, krok 4).

Schéma 1



Zlúčeniny podľa vynálezu sú výhodné na liečbu mikrobiálnych infekcií ľudí a iných teplokrvných živočíchov a to podávané parenterálne, orálne i topicky.

Termín "liečba", tak jak sa tu používa, znamená čiastočné alebo úplné vymiznutie príznakov onemocnení, ktorým pacient trpí; termín "prevencia", ktorý sa tu používa, znamená čiastočné alebo úplné vyhnutie sa príznakom určitého onemocnenia pacienta, ktorý by podľa diagnózy lekára mohol trpieť touto chorobou alebo súvisiacom stavom, pokiaľ tieto preventívne opatrenia nebudú prijaté.

Farmaceutické kompozície podľa vynálezu sa môžu pripraviť spojením zlúčenín všeobecného vzorca I podľa vynálezu s tuhým alebo kvapalným farmaceuticky prijateľným nosičom a voliteľne s farmaceuticky prijateľnými adjuvans a vehikulami za použitia štandardných a konvenčných techník. Kompozícia v tuhej forme môžu zahŕňať púdre, tablety, disperzné granule, tobolky a čapíky. Tuhým nosičom môže byť aspoň jedna látka, ktorá môže rovnako fungovať ako riediaci roztok, príchut', solubilizátor, mazivo, suspenzačný prostriedok, spojivo, prostriedok na rozdrobovanie tabliet a zapuzdrovací prostriedok. Inertné tuhé nosiče zahŕňujú uhličitan horečnatý, stearan horečnatý, talkum, laktózu, pektín, dextrín, škrob, želatínu, celulózové materiály, nízkotaviteľný vosk, kakaové maslo a podobne. Zlúčeniny v kvapalnej forme zahŕňujú roztoky, suspenzie a emulzie. Napríklad je možno poskytnúť roztoky zlúčenín podľa vynálezu rozpustené vo vode a vo vodných propylén-glykolových a polyetylénglykolových systémoch, obsahujúcich voliteľne farbivá, príchute, stabilizátory a zahusťovacie prostriedky.

Uprednostňuje sa, aby sa farmaceutický prípravok vyrobil pomocou konvenčných techník v jednotkovej dávkovacej forme obsahujúcej účinné množstvo aktívnej zložky, to znamená zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa vynálezu.

Množstvo účinnej zložky, to znamená zlúčeniny všeobecného vzorca I, vo farmaceutickom prípravku a jeho jednotkovej dávkovacej forme sa môže líšiť alebo upravovať, pričom to do veľkej miery závisí na danej aplikačnej metóde, účinnosti konkrétnej zlúčeniny a požadovanej koncentrácii. Spravidla sa bude množstvo účinnej zložky pohybovať medzi 0,5 % až 90 % hmotnosti prípravku.

Pri terapeutickom použití na liečbu alebo na boj s bakteriálnymi infekciami ľudí a iných živočíchov, u ktorých sa diagnostikovali bakteriálne infekcie, budú tieto zlúčeniny alebo farmaceutické prípravky z nich zhotovené podávané orálne, parenterálne a/alebo

topicky o takej dávke, aby sa získala a udržala určitá koncentrácia, to znamená množstvo alebo hladina aktívnej zložky v krvi u liečeného živočicha, ktorá bude antibakteriálne účinná. Obvykle bude takéto antibakteriálne účinné množstvo dávky účinnej zložky v rozsahu od 0,1 do 100 mg/kg, s výhodou asi 3,0 až 50 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Rozumie sa, že tieto dávkovania sa môžu líšiť podľa potrieb pacienta, závažnosti liečenej bakteriálnej infekcie a použitej špecifickej zlúčeniny. Rovnako je nutné chápať, že podaná počiatočná dávka môže sa zvýšiť nad hornú hranicu, aby sa rýchlo dosiahla požadovaná hladina v krvi alebo môže byť počiatočná dávka menšia než dávka optimálna a denné dávkovanie sa môže v priebehu liečby progresívne zvyšovať v závislosti od danej situácie. Ak sa to bude vyžadovať, môže sa denná dávka rovnako rozdeliť do väčšieho množstva dávok podávaných, napríklad dvakrát až štyrikrát denne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa podávajú parenterálne, to je injekčne, napríklad intravenóznou injekciou alebo sa podávajú inými parenterálnymi cestami. Farmaceutické kompozície na parenterálne podávanie budú spravidla obsahovať farmaceuticky prijateľné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I ako rozpustnú soľ (kyslú adičnú soľ alebo zásaditú soľ) rozpustenú vo farmaceuticky prijateľnom kvapalnom nosiči, napríklad vode pre injekcie a vhodne tlmený izotonický roztok, majúci napríklad pH približne 3,5 až 6. K vhodným tlmiacim činidlám patrí napríklad ortofosforečnan trojsodný, hydrogenuhličitan sodný, citran sodný, N-metylglukamín, L(+)-lyzín a L(+)-arginín, aby sa uviedli aspoň niektoré z nich. Zlúčenina všeobecného vzorca I bude spravidla rozpustená v nosiči v množstve, ktoré bude dostatočné k tomu, aby zaistilo farmaceuticky prijateľnú injekčnú koncentráciu v rozsahu asi 1 mg/ml až asi 400 mg/ml. Výsledná kvapalná farmaceutická zlúčenina bude podávaná tak, aby sa získala vyššie uvedená antibakteriálna veľkosť dávky. Zlúčeniny zo vzorca I podľa tohoto vynálezu je vhodné podávať najlepšie orálne v tuhých a kvapalných dávkovacích formách.

Pri topickej liečbe sa účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I primiešava do farmaceuticky prijateľného gélového alebo krémového základu a môže sa v liečenej oblasti nanášať pacientovi na kožu. Príprava takýchto krémov a gélov je odborníkom v tomto odbore dobre známa a môže zahŕňať prípravky na zlepšenie penetrácie.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú užitočné antimikrobiálne činidlá, účinné proti rôznym ľudským a veterinárnym patogénom, vrátane grampozitívnych aeróbných organizmov ako sú viacnásobne rezistentné *staphylococci* a *streptococci*, gramnegatívne organizmy ako je

*H. influenzae* a *M. catarrhalis*, ako i anaeróbne organizmy ako sú druhy *bacteroides* a *clostridia* a organizmy odolné proti kyselinám ako je *Mycobacterium tuberculosis* a *Mycobacterium avium*.

Na dôkladnú ilustráciu podstaty vynálezu a rovnako tak i spôsobu uskutočnenia, sú uvedené nasledujúce experimentálne príklady, ktoré však nemožno považovať za obmedzujúce.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Príklad 1

Príprava (S)-N-[[3-[3-fluór-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxa-zolidinyl]metyl]acetamidu.



Krok 1: Príprava (S)-N-[3-(3-fluóro-4-piperidin-1-yl-fenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmetyl]acet-amidu:

Diizopropyletylamín (15,7 ml) a 3,4-difluoronitrobenzén (5,0 ml) sa postupne pridajú do roztoku piperidínu (5,77 g) v etylacetáte (70 ml) a zmes sa dva dni mieša pri teplote miestnosti. Do reakčného roztoku sa pridá voda a oddelená etylacetátová vrstva sa premyje vodou a soľankou a vysuší sa na bezvodom sírane sodnom. Rozpúšťadlo sa odparí za vzniku nitrozlučieniny (10,1 g) v 100 % výťažku. Pridá sa paládium na uhliku (10 %, 1,0 g) do roztoku nitrozlučieniny (10,1 g) v etylacetáte (101 ml) a zmes sa mieša vo vodíkovej atmosfére pri teplote miestnosti po dobu 4 hodín. Paládium na uhliku sa odfiltruje a filtrát sa zakoncentruje vo vákuu, aby sa získal amín (8,75 g, 100 %). Hydrogenuhličitan sodný (5,0 g) a benzyloxykarbonylchlorid (8,4 ml) sa postupne pridajú do roztoku amínu (8,75 g) v tetrahydrofuráne (THF) (100 ml) a zmes sa mieša po dobu 14 hodín pri teplote

miestnosti. Do reakčnej zmesi sa pridá voda a oddelená tetrahydrofuránová (THF) vrstva sa premyje vodou a soľankou a vysuší sa na bezvodom síranu sodnom. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa purifikuje pomocou silikagélovej kolónovej chromatografie (rozpúšťadlo: etylacetát/hexán/chloroform = 1/6/4), aby sa získal benzylkarbamát (14,5 g) v 98 % výťažku. Butyllítium (v roztoku 1,6 M hexánu: 5,2 ml) sa pridá do roztoku benzylkarbamátu (2,75 g) v tetrahydrofuráne (THF) (24 ml) v pri teplote  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a zmes sa mieša po dobu 5 minút. Pri rovnakej teplote sa pridá do miešaného roztoku (R)-(-)-glycidylbutyrát (1,25 ml) a roztok sa ďalej mieša po dobu 14 hodín, zatiaľ čo sa teplota pomaly zvyšuje na izbovú teplotu. Do reakčného roztoku sa pridá reakčný roztok a oddelená tetrahydrofuránová (THF) vrstva sa premyje vodou a soľankou a vysuší sa na bezvodom sírane sodnom. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa purifikuje pomocou silikagélovej chromatografickej kolóny (rozpúšťadlo: etylacetát/hexán = 3/1), aby sa získal alkohol (2,20 g) s výťažkom 89 %. Do roztoku alkoholu (2,20 g) v pyridíne (8 ml) sa pridá tosylchlorid (2,85) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti po dobu 6 hodín. Do reakčného roztoku sa pridá voda a zmes sa mieša po dobu 1 hodiny. Výsledný precipitát sa odstráni filtráciou a premyje sa vodou a potom sa vo vákuu suší pri teplote miestnosti, aby sa získal tosylát (3,28 g) s výťažkom 98 %. Do roztoku tosylátu (3,28 g) v dimetylformamide (DMF) (23 ml) sa pri teplote miestnosti pridá azid sodný (3,80 g) a zmes sa mieša pri teplote  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 5,5 hodiny. Po ochladení reakčnej zmesi na teplotu miestnosti sa pridá voda a zmes sa extrahuje etylacetátom; organická vrstva sa zakoncentruje vo vákuu. Výsledný zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a premyje sa vodou a soľankou, vysuší sa na bezvodom sírane sodnom. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa purifikuje silikagélovou kolonovou chromatografiou (rozpúšťadlo: etylacetát/hexán = 1/1), aby sa získal azid (2,20 g) výťažok 94 %. Acetanhydrid (0,65 ml) a pyridín (1,0 ml) sa pridajú do roztoku azidu (2,20 g) v etylacetáte (19 ml) pri teplote miestnosti; po pridaní paládia na uhlíku (10 %, 0,22 g) sa zmes mieša pri teplote miestnosti po dobu 6 hodín vo vodíkovej atmosfére pri tlaku 0,1 Mpa (1 atmosféra). Paládium na uhlíku sa odfiltruje a filtrát sa premyje vodou a soľankou, vysuší sa na bezvodom síranu sodnom. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa purifikuje silikagélovou kolonovou chromatografiou (rozpúšťadlo: acetón/hexán = 1/1) k získaniu požadovanej zlúčeniny.

Krok 2: Priprava (S)-N-{3-[3-fluóro-4-(4-oxo-piperidin-1-yl)-fenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmetyl}-acetamidu.

Pomocou 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4,5]dekánu, ktorý je k dispozícii na trhu, je (S)-N-{3-[4-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dek-8-yl)-3-fluór-fenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmetyl}-acetamid syntezovaný rovnakou metódou, aká sa použila v kroku 1. Do roztoku tejto zlúčeniny (3,79 g) v acetóne (70 ml) sa postupne pridáva voda (20 ml) a monohydrát p-toluénsulfónovej kyseliny (3,66 g) a zmes sa za refluxovania ohrieva po dobu 3 hodín. Po vychladení reakčnej zmesi na teplotu miestnosti sa acetón oddestiluje a vodná vrstva sa neutralizuje trietylaminom. Roztok sa extrahuje dichlórmetánom organická vrstva sa premyje soľankou, vysuší sa na bezvodom síranu sodnom. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa purifikuje pomocou silikagélovej kolónovej chromatografie (rozpúšťadlo: chloroform/metanol = 50/1 - 25/1) za zisku žiadanej zlúčeniny.

Krok 3:

Priprava (S)-N-{3-[3-fluór-4-(4-hydroxyimino-piperidin-1-yl)-fenyl]-oxooxazolidin-5-ylmetyl}-acetamidu.

Octan sodný (517 mg) a hydrochlorid hydroxylamínu (219 mg) sa postupne pridávajú do roztoku 1,0 g produktu z kroku 2 v metanol-dichlórmetáne (10-10 ml) a tato zmes sa mieša po dobu 2 dní pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozpustí v metanole, načo nasleduje adícia silikagélu (8 g). Metanol sa odparí a zvyšok sa purifikuje pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli (rozpúšťadlo: chloroform/metanol = 50/1 - 25/1), čím sa získa žiadaná zlúčenina.

Krok 4:

Priprava (S)-N-[[3-[3-fluóro-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu.

Na premiešajú zmes zlúčeniny produktu z kroku 3 (0,200 g, 0,549 mmol) v acetóne (5,3 ml), v dusíkovej atmosfére, sa nechá pôsobiť najskôr 5 % vodným uhličitanom sodným (5,3 ml) a potom po kvapkách po dobu 3 minút roztokom p-toluénsulfonylchloridu (0,16 g, 0,82 mmol) v acetóne (2,7 ml). Zo začiatku je táto zmes dvoch fázovým roztokom; avšak približne po 25 minútach sa začne tvoriť precipitát. Ten sa udržiava po dobu 4 hodín pri izbovej teplote (23 °C) a filtruje sa. Filtrát sa za zníženého tlaku zakoncentruje, aby sa

odstránil acetón a vodný zvyšok sa extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Výsledný extrakt sa vysuší ( $\text{MgSO}_4$ ) a zakoncentruje k zisku malého množstva surového produktu. Väčšina tohoto produktu je vo vodnej vrstve, ktorá sa vo vákuu zakoncentruje. Zvyšok sa spojí so surovým produktom z extraktu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a chromatografuje sa na silikagéli zmesami  $\text{MeOH-NH}_4\text{OH-CH}_2\text{Cl}_2$  a potom 3-5 %  $\text{MeOH}$  a 0,3-0,5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Produkt sa nechá vykryštalizovať z  $\text{MeOH-EtOAc}$  za zisku žiadanej zlúčeniny. Teplota topenia 140-146 °C.

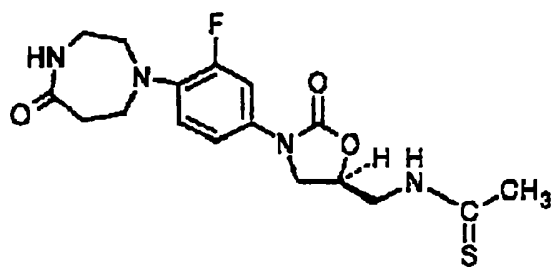
MS  $m/z$  (relatívna intenzita) 364 ( $\text{M}^+$ , 96,1), 320 (100), 306 (6,7), 294 (10,9), 236 (41,8);

HRMS vypočítané pre  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4$ ; 364,1547 ( $\text{M}^+$ ); zistené 364,1545;

$^1\text{H NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,81 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 3,24 (m, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,67 (d, d, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,68 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,13 (d, d, 1H), 7,45 (d, d, 1H), 7,65 (t, 1H), 8,21 (t, 1H).

### Príklad 2

Príprava (S)-N-[[3-[3-fluór-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu.



Krok 1: Príprava (S)-N-[[3-[3-fluór-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)fenyl]-

2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl] terc. butyldimetylsilyléteru.

Na premiešaný roztok 10,6 g (0,03 mol) (S)-[3-[4[dioxo-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl]-3-fluorofenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metanolu, medziproduktu vzorca 2 (Schéma 1) na prípravu (S)-N-{3-[3-fluór-4-(4-oxopiperidin-1-yl)-fenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmetyl]acetamidu (Príklad 2) v acetóne (230 ml) sa pôsobí vodou (65 ml) a

monohydrátom kyseliny *p*-toluénsulfónovej (11,4 g, 0,06 mol), refluxuje sa v dusíkovej atmosfére a po dobu 18 hodín sa udržiava pri izbovej teplote (24 °C). Potom sa vo vákuu zakoncentruje, aby sa odstránil acetón. Vodný zvyšok sa neutralizuje hydrogenuhličitanom sodným a extrahuje etylacetátom; extrakt sa premyje nasýteným hydrogenuhličitanom sodným, vodou a zriedeným chloridom sodným, vysuší (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a zakoncentruje, aby sa získal ketón, zlúčenina zo vzorca 4 (Schéma 1). Premiešaný roztok ketónu a trietylaminu (12,5 ml, 0,09 mol) v dichlórmetáne (100 ml) sa podrobí pôsobeniu *tert*.butyldimetylsilylchloridu (6,03 g, 0,04 ml) a udržiava sa po dobu 23 hodín pri izbovej teplote v dusíkovej atmosfére. Pridá sa ďalší *tert*.butyldimetylsilylchlorid (3,0 g) a zmes sa nechá po dobu ďalších 20 hodín pri izbovej teplote. Znovu sa pridá ďalší trietylamin (3,0 ml) a *tert*.butyldimetylsilylchlorid (3,0 g) a zmes sa nechá po dobu 4 dní pri izbovej teplote, rozpustí sa dichlórmetánom, premyje sa vodou a rozpusteným chloridom sodným (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a zakoncentruje sa. Chromatografia zvyšku na silikagéli sa zmesami acetón-heptán, ktoré obsahovali 20-30 % acetónu, dala 7,72 g *tert*.butyldimetylsilyl(TBDMS)éteru, čo je zlúčenina vzorca 5 (Schéma 1), kde P je TBDMS (*tert*.butyldimetylsilyl). Na premiešaný roztok TBDMS(*tert*.butyldimetylsilyl)éteru (7,27 g, 17,2 mmol) v metanole (150 ml) sa nechá pôsobiť po kvapkách roztokom hydrochloridu hydroxylaminu (1,44 g, 0,021 ml) a octanu sodného (1,72 g, 0,021 mol) vo vode (15 ml) a udržiava sa pri izbovej teplote po dobu 20 hodín. Výsledná zmes sa za zníženého tlaku zakoncentruje. Roztok zvyšku, čo je biela tuhá látka, v dichlórmetáne sa preperie vodou a zriedeným chloridom sodným, vysuší sa (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a zakoncentruje sa, aby sa získalo 7,25 g oxímu, čo je zlúčenina vzorca 6 (Schéma 1). Premiešaný roztok tohoto oxímu v acetónu (165 ml) sa v dusíkovej atmosfére podrobí pôsobeniu 5 % vodného uhličitanu sodného (165 ml) a potom po kvapkách po dobu 20 minút pôsobeniu roztoku *p*-toluénsulfonylchloridu (4,92 g, 0,0258 mol) v acetóne (80 ml). Zmes sa nechá po dobu 18 hodín pri teplote miestnosti a potom sa za zníženého tlaku zakoncentruje. Roztok zvyšku v dichlórmetáne sa premyje vodou a zriedeným chloridom sodným, vysuší sa (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a zakoncentruje sa. Chromatografia rezidua na silikagéli sa 3 % metanolu - 0,3 % amónium-hydroxid-dichlórmetánu dala 5,98 g žiadanej zlúčeniny.

Krok 2: Príprava (S)-N-[[3-[3-fluór-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)fenyl]-

2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]aminu.

Ľadovo studená premiešaná zmes produktu z príkladu 2, krok 1 (0,22 g, 0,50 mmol) v tetrahydrofuráne (THF; 15 ml), v dusíkovej atmosfére, sa podrobí po dobu 2 minút pôsobeniu po kvapkách 1M roztoku tetrabutylamóniumfluoridu v tetrahydrofuráne (THF) (1,5 ml). Zmes sa nechá v ľadovom kúpeli po dobu 10 minút a pri teplote prostredia (24 °C) po dobu 1 hodiny 25 minút, zriedi sa etylacetátom, premyje sa vodou a soľankou, vysuší sa ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a zakoncentruje sa. Chromatografia zvyšku na silikagéli zmesami metanol-dichlórmetán obsahujúcimi 3-6 % metanolu dala 0,15 g alkoholu, čo je zlúčenina zo vzorca 9 (Schéma 1), kde R je vodík: MS (ES)  $m/z$  324 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Premiešaná suspenzia alkoholu (0,15 g, 0,46 mmol) v dichlórmetáne (15 ml) a THF (tetrahydrofuráne) (8 ml), v dusíkovej atmosfére, sa podrobí pôsobeniu trietylamínu (0,5 ml, 1,4 mmol) a potom po častiach po dobu 1 minúty pri teplote prostredia pôsobeniu *m*-nitro-benzénsulfonylchloridu. Zmes sa mieša po dobu 90 minút, zmieša sa s ďalším dichlórmetánom (10 ml), aby sa získal roztok a udržuje sa pri teplote prostredia po dobu 1 hodiny. Potom sa nechá niekoľko dní pri teplote  $-11$  °C, rozpustí sa v dichlórmetáne, premyje sa nasýteným hydrogenuhličitanom sodným, vodou a soľankou, vysuší sa ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a zakoncentruje sa, aby sa získalo 0,21 g *m*-nitrobenzénsulfonátu, čo je zlúčenina zo vzorca 10 (Schéma 1). Premiešaná zmes *m*-nitrobenzénsulfonátu (0,21 g, 0,44 mmol), acetonitrilu (10 ml), 2-propanolu (10 ml) a 29 % hydroxidu amónneho (10 ml) sa zahrieva pri teplote 45 až 50 °C pod chladičom s tuhým oxidom uhličitým-acetónom po dobu 4,5 hodiny a potom sa udržuje pri teplote prostredia po dobu 18 hodín. Pridá sa ďalší hydroxid amónny (15 ml) a zmes sa zahrieva pri teplote 45 až 50 °C po dobu 4,5 hodiny a potom sa udržuje pri teplote prostredia po dobu 1 hodiny, podrobí sa pôsobeniu 5 ml hydroxidu amónneho a potom sa udržuje pri teplote prostredia po dobu 18 hodín. Potom sa zakoncentruje, aby sa získala žltá tuhá látka, ktorá sa chromatografuje na silikagéli so zmesami metanol-dichlórmetán obsahujúcimi 5 až 7,5 % metanolu a potom 8 % metanol-0,2% amónium-hydroxiddichlórmetánu za zisku žiadaného produktu.

Krok 3:

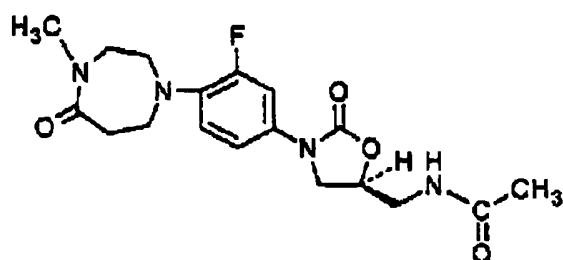
Príprava (S)-N-[[3-[3-fluóro-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]tioacetamidu.

Premiešaný roztok 0,12 g produktu z príkladu 2, kroku 2 a 0,40 ml trietylaminu v zmesi dichlórmetánu (10 ml) a metanolu (10 ml) v dusíkovej atmosfére sa podrobí pôsobeniu etylditioacetátu (0,05 ml) a potom sa udržiava pri teplote prostredia po dobu 145 hodín. Ďalšie 0,05 ml dávky etylditioacetátu sa pridávajú po 24, 31 a 49 hodinách. Zmes sa zakoncentruje na malý objem, zriedi etylacetátom, premyje vodou a soľankou, vysuší sa ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a zakoncentruje sa. Chromatografia rezidua na silikagéli s 3,5 % metanol-dichlórmetánom dala 0,061 g žiadanej zlúčeniny.

$^1\text{H}$  NMR [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  2,42 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 3,07 (M, 4H), 3,24 (m, 2H), 3,76 (dd, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,06 (t, 1H), 4,11 (t, 1H), 4,91 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,67 (široké s, 1H), 10,35 (široké s, 1H).

### Príklad 3

Príprava (S)-N-[[3-[3-fluóro-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-hexahydro-4-metyl-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu.



Krok 1: Príprava (S)-N-[[3-[3-fluóro-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-hexahydro-4-metyl-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]amínu.

Zmes 0,63 g (1,4 mmol) produktu z príkladu 2, krok 2 metyljodidu (0,093 ml) a tetrahydrofuránu (THF) (40 ml) sa po kvapkách pridáva v dusíkovej atmosfére po dobu 12 minút do premiešanej zmesi práškového hydroxidu draselného v prášku (0,12 g) a tetrabutyl-amónium-bromidu (0,096 g) v tetrahydrofuráne (THF) (10 ml) a udržiava sa pri teplote prostredia po dobu 20 hodín. Potom sa rozriedi etylacetátom, premyje vodou a soľankou, vysuší sa ( $\text{MgSO}_4$ ) a zakoncentruje sa. Chromatografia rezidua na silikagéli sa zmesami acetón-dichlórmetán, ktoré obsahovali 10-40 % acetónu, dala 0,46 g (71 %)

metylovaného produktu, čo je zlúčenina zo vzorca 8 (Schéma 1), kde R' je metyl. Ľadovo studená premiešaná zmes tohoto produktu (0,17 g, 0,38 mmol) a tetrahydrofuránu (THF) (12 ml) sa podrobí v dusíkovej atmosfére pôsobeniu 1M roztoku tetrabutylamónium-fluoridu v THF (tetrahydrofuráne) (1,2 ml), ktorý sa pridáva po kvapkách. Nechá sa v ľadovom kúpeli po dobu 15 minút a pri teplote prostredia po dobu 3 hodín, zmieša sa s ľadovou vodou a extrahuje sa etylacetátom. Výsledný extrakt sa premyje vodou a soľankou, vysuší sa (MgSO<sub>4</sub>) a zakoncentruje sa, aby sa získalo 0,15 g alkoholu, čo je zlúčenina zo vzorca 9 (Schéma 1). Premiešaný, ľadovo studený roztok alkoholu (0,52 g, 1,5 mmol) a trietylamínu (0,60 ml) v dichlórmetáne (45 ml) sa podrobí po častiach po dobu 5 minút pôsobeniu *m*-nitrobenzénsulfonylchloridu (0,42 g). Zmes sa nechá po dobu 15 minút v ľadovom kúpeli a po dobu 3 hodín pri teplote prostredia, zriedi sa dichlórmetánom, premyje nasýteným hydrogenuhličitanom sodným, vodou, vysuší sa (MgSO<sub>4</sub>) a zakoncentruje sa, aby sa získal *m*-nitrobenzénsulfonát, čo je zlúčenina zo vzorca 10 (Schéma 1). Premiešaná zmes tohoto produktu, acetonitril (35 ml), 2-propanol (35 ml) a koncentrovaný hydroxid amónny (35 ml) sa nechá pri teplote 45-50 °C pod chladičom s tuhým oxidom uhličitým-acetónom po dobu 4,5 hodiny a potom pri teplote prostredia po dobu 20 hodín. Pridá sa ďalší hydroxid amónny (6 ml) a zmes sa udržiava pri teplote 45-50 °C po dobu 5,5 hodiny a pri teplote prostredia po dobu 18 hodí. Zmes sa potom zakoncentruje za zníženého tlaku, aby sa odstránila organická rozpúšťadla a vodný zvyšok sa extrahuje najskôr etylacetátom a potom dichlórmetánom. Extrakty sa premyjú vodou a soľankou, vysušia sa (MgSO<sub>4</sub>) a zakoncentrujú sa. Chromatografia zvyšku na silikagéli sa zmesami metanolu-dichlórmetánu obsahujúceho 7,5-10 % metanolu viedla k zisku požadovanej zlúčeniny.

Krok 2: Príprava (S)-N-[[3-[3-fluór-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-hexahydro-4-metyl-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu.

Premiešaná ľadová drť 0,10 g (0,30 mmol) s produktom z príkladu 3, Krok 1, a pyridínu (1,74 ml) v dusíkovej atmosfére sa podrobí pôsobeniu po kvapkách acetanhydridu (0,57 ml, 6,04 mmol) a udržiava sa v ľadovom kúpeli po dobu 15 minút a pri teplote

prostredia po dobu 3,5 hodiny. Potom sa vo vákuu zakoncentruje; zvyšok sa zmieša s ľadovou vodou a nasýteným hydrogenuhličitanom sodným a extrahuje sa etylacetátom. Extrakt sa premyje vodou a soľankou, vysuší sa ( $\text{MgSO}_4$ ) a zakoncentruje sa. Kryštalizácia zvyšku z etylacetátu-metanolu viedla k zisku 0,053 g požadovanej zlúčeniny.

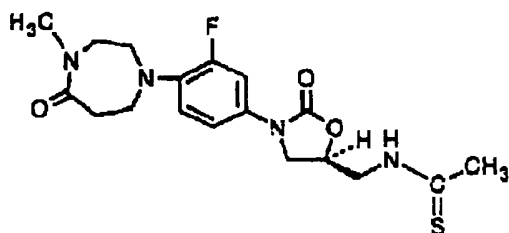
Teplota topenia 203 až 204 °C.

MS(ES) *m. z* 379 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

Analyticky vypočítané pre  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4\text{H}$ , 6,13; N, 14,81. Zistené: C, 57,05; H, 6,23; N, 14,85.

#### Príklad 4

Príprava (S)-N-[[3-[3-fluóro-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-hexahydro-4-metyl-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-tiocetamidu.



Premiešaný roztok ľadovej drte a 0,18 g (0,535 mmol) produktu z príkladu 3, krok 1 a trietylamínu (0,21 ml) v tetrahydrofuráne (THF) (8 ml) a dichlórmetáne (10 ml) sa podrobí pôsobeniu roztoku etylditioacetátu (0,074 ml, 0,64 mmol) v tetrahydrofuráne (THF) (2 ml). Táto zmes sa udržiava pri teplote prostredia po dobu 20 hodín, podrobí sa pôsobeniu jednej kvapky prídavného etylditioacetátu a udržiava sa pri teplote prostredia po dobu 7 hodín. Potom sa zakoncentruje prúdom dusíka. Zvyšok sa zmieša s dichlórmetánom, premyje sa nasýteným hydrogenuhličitanom sodným, vodou a soľankou, vysuší sa ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a zakoncentruje sa. Chromatografiou zvyšku na silikagéli zmesami metanol-dichlórmetán obsahujúcim 2-4 % metanolu a kryštalizáciou tohoto produktu z etylacetátu sa získalo 0,13 g požadovanej zlúčeniny. Teplota topenia 157 až 158° C.

Analyticky vypočítané pre  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ : C, 54,81; H, 5,88; N, 14,20. Zistené: C, 54,83; H, 5,93; N, 14,11

### Príklad 5

#### Skušobná metóda MIC (minimálna inhibičná koncentrácia)

Minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) *in vitro* skušobných zlúčenín sa stanovovali štandardnou agarovou zriedovacou metódou. Zásobný roztok liečiva každého analógu sa pripraví vo výhodnom rozpúšťadle, spravidla DMSO : H<sub>2</sub>O (1-3). Uskutoční sa postupné 2-násobne zriedenie každej vzorky pomocou 1,0 ml podielu sterilnej destilovanej vody. Ku každému podielu 1,0 ml podielu liečiva sa pridá 9 ml roztavenej Mueller Hintonovej agarovej pôdy. Agar doplnený liečivom sa premieša, naleje sa do 15 x 100 mm Petriho misiek a pred naočkovaním sa nechá stuhnúť a vyschnúť.

Flaštičky s každým z testovaných organizmov sa nechajú zmrazené v plynnej fáze mrazničky na kvapalný dusík. Skušobné kultúry sa cez noc pestujú pri teplote 35 °C na pôde, ktorá je pre daný organizmus vhodná. Kolónie sa zbierajú sterilné tampónom a bunečné suspenzie sa pripravujú na tryptikázovej sójovej živnej pôde (TSB), aby sa vyrovnal zákal 0,5 podľa McFarlandovho štandardu. V tryptikázovej sójovej živnej pôde (TSB) sa uskutoční zriedenie 1 : 20 každej zo suspenzií. Doštičky obsahujúce agar s pridaným liečivom sa naočkujú 0,001 ml kvapkou bunkovej suspenzie pomocou Steersovho replikátora a dávajú približne 10<sup>4</sup> až 10<sup>5</sup> buniek na kvapku. Doštičky sa inkubujú cez noc pri teplote 35 °C.

Po inkubácii sa odčíta a zaznamená minimálna inhibičná koncentrácia (MIC µg/ml), čo je najnižšia koncentrácia liečiva, ktorá inhibuje rast daného organizmu. Tieto údaje sú uvedené v tabuľke I.

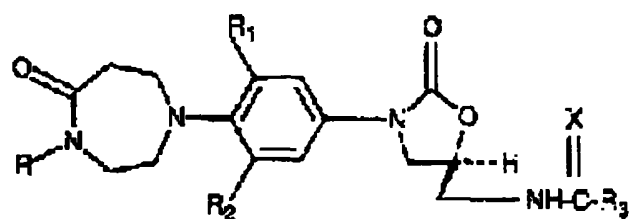
Tabuľka 1

Příklad Čís.	SAUR <sup>a</sup> 9213 MIC	SEPI <sup>b</sup> 12084 MIC	EFAE <sup>c</sup> 9217 MIC	SPNE <sup>d</sup> 9912 MIC	HINF <sup>e</sup> 30063 MIC	MCAT <sup>f</sup> 30610 MIC
1	4	1	4	0,5	8	8
3	4	1	4	1	32	8
4	1	<0,5	1	<0,5	8	2

- a) *S. aureus*, kultúra 92130
- b) *S. epidermis*, kultúra 12084
- c) *E. faecalis*, kultúra 9217
- d) *S. pneumoniae*, kultúra 9217
- e) *H. influenzae*, kultúra 30063
- f) *M. catarrhalis*, kultúra 30610

## PATENTOVÉ NÁROKY

### 1. Deriváty oxazolidinónu všeobecného vzorca I



(I)

kde:

R je H, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl substituovaný jedným alebo dvoma z nasledujúcich:

- a) F,
- b) Cl,
- c) CF<sub>3</sub>
- d) -OH,
- e) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy,
- f) -CH<sub>2</sub>C(=C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),
- g) -OC(=O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,
- h) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl S(O)<sub>n</sub>, kde N je 0, 1, alebo 2
- i) -CN,
- j) karboxy,
- k) -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxykarbonyl,
- l) -C(=O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,
- m) -N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl,
- n) -N(R<sub>4</sub>)C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl,

- o)  $-N(R_4)C(=O)N(R_4)_2$ ,
- p)  $-N(R_4)C(=O)C_1-C_4$  alkoxy,
- q) aryl, alebo
- r) Het;

aryl je fenyl, voliteľne substituovaný s jedným alebo dvoma z nasledujúcich:

- a) F,
- b) Cl,
- c) Br,
- d)  $-CF_3$ ,
- e) CN,
- f)  $C_1-C_3$  alkoxy, alebo
- g)  $C_1-C_3$  alkyltio;

Het je 5- alebo 6-členná heteroaromatická časť majúca 1-3 atómy N, O alebo S, voliteľne substituované nasledujúcim:

- a) F,
- b) Cl,
- c)  $C_1-C_3$  alkoxy,
- d)  $C_1-C_3$  alkyltio, alebo
- e) CN;

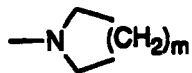
$R_1$  a  $R_2$  sú nezávisle

- a) H,
- b) F, alebo
- c) Cl;

$R_3$  je

- a)  $C_1-C_6$  alkyl, voliteľne substituovaný jedným až tromi F alebo jedným až dvoma Cl,
- b)  $C_1-C_6$  alkoxy,
- c) amino,
- d)  $C_1-C_6$  alkylamino,
- e)  $C_1-C_6$  dialkylamino,
- f)  $C_3-C_6$  cykloalkyl,

g) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyltio, alebo



h)

kde m je 0, 1, 2, 3, alebo 4;

R<sub>4</sub> je

a) H, alebo

b) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; a

X je O alebo S,

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

2. Deriváty oxazolidinónu podľa nároku 1, vyznačujúce sa tým, že X je O.
3. Deriváty oxazolidinónu podľa nároku 1, vyznačujúce sa tým, že X je S.
4. Deriváty oxazolidinónu podľa nároku 1, vyznačujúce sa tým, že R je H.
5. Deriváty oxazolidinónu podľa nároku 1, vyznačujúce sa tým, že R je C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl.
6. Deriváty oxazolidinónu podľa nároku 1, vyznačujúce sa tým, že R<sub>3</sub> je C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, voliteľne substituovaný jedným až tromi F alebo jedným až dvoma Cl.
7. Deriváty oxazolidinónu podľa nároku 1, vyznačujúce sa tým, že všeobecný vzorec I je S-enantiomér.
8. Deriváty oxazolidinónu podľa nároku 1, vyznačujúce sa tým, že sú to

- a) (S)-N-[[3-[3-fluór-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid,
  - b) (S)-N-[[3-[3-fluór-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]tioacetamid, alebo
  - c) (S)-N-[[3-[3-fluór-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-4-metyl-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid, alebo
  - d) (S)-N-[[3-[3-fluóro-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-4-metyl-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]tioacetamid.
9. Derivát oxazolidinónu podľa nárokov 1 až 8, na použitie pri liečení mikrobiálnych infekcií ľudí.
10. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje derivát oxazolidinónu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a farmaceuticky prijateľný nosič.