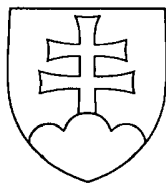


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

158-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07D 263/20,
C 07D 263/54,
C 07D 277/60,
C 07D 285/14,
C 07F 9/572,
A 61K 31/41

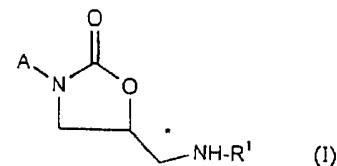
- (22) Dátum podania: 05.02.97
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 196 04 223.2
(32) Dátum priority: 06.02.96
(33) Krajina priority: DE
(40) Dátum zverejnenia: 08.10.97
(86) Číslo PCT:

(71) Prihlasovateľ: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Riedl Bernd, Dr., Wuppertal, DE;
Häbich Dieter, Dr., Wuppertal, DE;
Stolle Andreas, Dr., Wuppertal, DE;
Ruppelt Martin, Dr., Wuppertal, DE;
Bartel Stephan, Dr., Bergisch Gladbach, DE;
Guarnieri Walter, Dr., Zülpich, DE;
Endermann Rainer, Dr., Wuppertal, DE;
Kroll Hein-Peter, Dr., Wuppertal, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Substituované oxazolidinóny, spôsob ich výroby, ich použitie a farmaceutický prostriedok tieto látky obsahujúci**

(57) Anotácia:
Sú opísané substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca (I), v ktorom majú substituenty významy uvedené v opisnej časti, spôsob ich výroby a ich použitie ako liekov, najmä ako antibakteriálnych liekov.



SUBSTITUOVANÉ OXAZOLIDINÓNY, SPÔSOB ICH VÝROBY, ICH POUŽITIE A FARMACEUTICKÝ PROSTRIEDOK TIETO LÁTKY OBSAHUJÚCI

Oblasť techniky

Vynález sa týka substituovaných oxazolidinónov, spôsobu ich výroby a ich použitia ako liekov, obzvlášť ako antibakteriálnych liekov.

Doterajší stav techniky

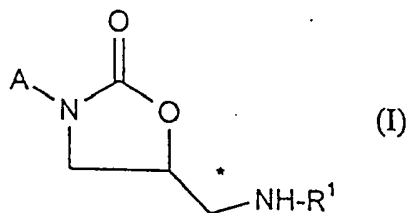
Z publikácií US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, EP 312 000 a C. H. Park a kol., J. Med. Chem. 35, 1156 (1962) sú známe N-aryloxazolidinóny s antibakteriálnymi účinkami. Okrem toho sú známe 3-(dusík-substituovaný)fenyl-5-β-amidometyl-oxazolidín-2-óny z EP-A1-609 905.

Ďalej sú v EP 609 441 a EP 657 440 popísané deriváty oxazolidinónu s inhibičným účinkom na monoaminoxidázu a v EP 645 376 s účinkom ako antagonistu adhézných receptorov.

Antibakteriálne účinné deriváty oxazolidinónu sú tiež známe z EP 694 543, EP 693 491, EP 694 544, EP 697 412 a EP 738 726.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu sú nové substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I



v ktorom

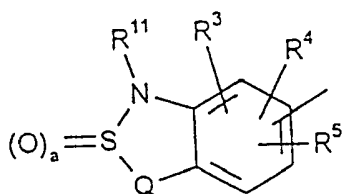
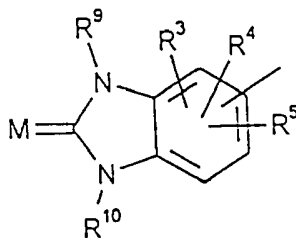
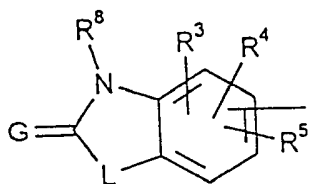
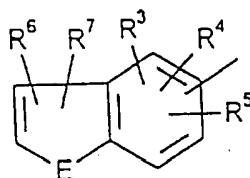
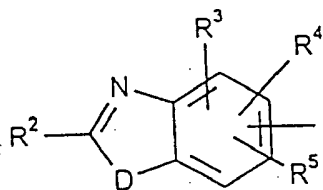
A znamená cez uhlíkový atóm priamo viazaný päťčlenný aromatický heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a/alebo kyslík, ktorý môže mať anelovaný benzénový alebo naftyllový kruh,

cez uhlíkový atóm priamo viazaný šesťčlenný aromatický heterocyklus s aspoň jedným dusíkovým atómom,

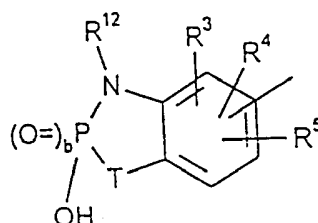
alebo cez uhlíkový atóm priamo viazaný, šesťčlenný bicyklický alebo tricyklický aromatický zvyšok s aspoň jedným dusík obsahujúcim kruhom, alebo β -karbolín-3-yllový zvyšok alebo cez šesťčlenný kruh priamo viazaný imidazolinylový zvyšok,

pričom cyklény sú prípadne substituované až trikrát rovnako alebo rôzne karboxyskupinou, atómom halogénu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkyltio- alebo acylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkenylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami, ktoré samotné môžu byť substituované fenylovou skupinou a/alebo sú cyklény prípadne substituované pyridylovou skupinou, ktorá samotná môže byť substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkoxylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami,

alebo znamená zvyšky vzorcov



alebo



v ktorých

R^3, R^4, R^5, R^6 a R^7 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, karboxyskupinu, atóm halogénu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo skupinu vzorca $-CO-NR^{13}R^{14}$,

pričom

R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

$R^2, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ a R^{12} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, cykloalkylkarbonylovú alebo cykloalkylovú skupinu so vždy 3 až 6 uhlíkovými atómami v cykloalkyle, priamu alebo

rozvetvenú alkoxykarbonylovú alebo alkyltio-skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 10 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná kyanoskupinou, trifluórmetylovou skupinou, atómom halogénu, fenylovou skupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxykarbonylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami, cykloalkylovou skupinou s 3 až 6 uhlíkovými atómami a/alebo skupinami vzorca $-(CO)_c-NR^{15}R^{16}$, $R^{17}-N-SO_2-R^{18}$, $R^{19}R^{20}-N-SO_2-$ alebo $R^{21}-S(O)_d$,

pričom

c znamená číslo 0 alebo 1,

R^{15} , R^{16} a R^{17} majú význam uvedený vyššie pre R^{13} a R^{14} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne, alebo spoločne s dusíkovým atómom tvoria päťčlenný až šesťčlenný nasýtený heterocyklus s prípadne ďalším heteroatómom zo skupiny zahrňujúcej dusík, síru a/alebo kyslík, ktorý sám môže byť, prípadne tiež na ďalšom dusíkovom atóme, substituovaný priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo acylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atómami,

R^{19} a R^{20} majú význam uvedený vyššie pre R^{13} a R^{14} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

d znamená číslo 0, 1 alebo 2 a

R^{18} a R^{21} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, benzylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu.

alebo

priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná trifluórmetylovou skupinou, trichlórmetylvou skupinou alebo skupinou vzorca $-OR^{22}$, pričom

R^{22} znamená vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná arylovou skupinou s až 10 uhlíkovými atómami,

alebo

skupiny vzorca $-(CO)_e-NR^{23}R^{24}$, $-NR^{25}-SO_2R^{26}$, $R^{27}R^{28}-NSO_2-$ alebo $R^{29}S(O)_f$,

pričom

e má význam uvedený vyššie pre c a je s ním rovnaké alebo rôzne,

R^{23} , R^{24} a R^{25} majú významy uvedené vyššie pre R^{15} , R^{16} a R^{17} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R^{27} a R^{28} majú významy uvedené vyššie pre R^{13} a R^{14} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

f má význam uvedený vyššie pre d a je s ním rovnaké alebo rôzne a

R^{26} a R^{29} majú významy uvedené vyššie pre R^{18} a R^{21} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

D znamená kyslíkový atóm alebo zvyšok vzorca $-S(O)_g$,

pričom

g znamená číslo 0, 1 alebo 2,

E a L sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú kyslíkový atóm alebo atóm síry,

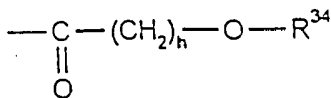
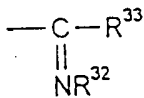
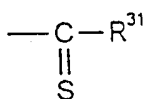
G, M, T a Q sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú kyslíkový atóm, atóm síry alebo skupinu vzorca $-NR^{30}$,

pričom

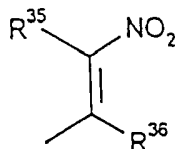
R^{30} znamená vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami a

a a b sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú číslo 1 alebo 2 a

R^1 znamená zvyšky vzorcov



alebo



v ktorých

R^{31} znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 7 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo skupinu vzorca $-NR^{38}R^{39}$,

pričom

R^{38} a R^{39} majú významy uvedené vyššie pre R^{13} a R^{14} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R32 znamená vodíkový atóm, kyanoskupinu, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 7 uhlíkovými atómami,

R33 znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 7 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami alebo skupinu vzorca -NR⁴⁰R⁴¹,

pričom

R⁴⁰ a R⁴¹ majú významy uvedené vyššie pre R¹³ a R¹⁴ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

h znamená číslo 1, 2, 3 alebo 4,

R34 znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu a

R35 a R36 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami,

alebo

R¹ znamená kyanoskupinu alebo päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený, parciálny nenasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a/alebo kyslík, ktorý je prípadne, tiež cez N-funkciu, až dvakrát rovnako alebo rôzne substituovaný benzylovou skupinou, atómom halogénu alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 5 uhlíkovými atómami,

a ich soli.

Fyziologicky neškodné soli nových substituovaných oxazolidinónov môžu byť soli týchto látok podľa predloženého vynálezu s minerálnymi kyselinami, karboxylovými kyselinami alebo sulfónovými kyselinami. Obzvlášť výhodné sú napríklad soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou etánsulfónovou, kyselinou toluénsulfónovou, kyselinou benzénsulfónovou, kyselinou naftaléndisulfónovou, kyselinou octovou, kyselinou propiónovou, kyselinou mliečnou, kyselinou vínnou, kyselinou citrónovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou alebo kyselinou benzoovou.

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

Ako soli môžu okrem toho fungovať tiež reakčné produkty s alkylhalogenidmi s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť s alkylididmi s 1 až 4 uhlíkovými atómami.

Heterocyklus znamená všeobecne päťčlenný až šesťčlenný nasýtený alebo nenasýtený kruh, ktorý ako heteroatómy môže obsahovať až 3 atómy kyslíka, síry a/alebo dusíka. Výhodne je možné uviesť tienylovú skupinu, furylovú skupinu, pyrolylovú skupinu, pyrazolylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrimidylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, pyrolidinylovú skupinu, piperidinylovú skupinu alebo piperazinylovú skupinu.

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

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

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

K týmto patrí výhodne benzyloxykarbonylová skupina, 2,4-dimetoxybenzyloxykarbonylová skupina, 4-metoxybenzyloxykarbonylová skupina, metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina, terc.-butoxykarbonylová skupina, allyloxykarbonylová skupina, ftaloylová skupina, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová skupina, fluorenyl-9-metoxykarbonylová skupina, formylová skupina, acetylová skupina, 2-chlóracetylová skupina, 2,2,2-trifluóracetylová skupina, 2,2,2-trichlóracetylová skupina, benzoylová skupina, 4-chlórbenzoylová skupina, 4-brómbenzoylová skupina, 4-nitrobenzoylová skupina, ftalimidorskupina, izovaleroylová skupina, benzyloxymetylénová skupina, 4-nitrobenzylová skupina, 2,4-dinitrobenzylová skupina, 4-nitrofenylová skupina, 4-metoxyfenylová skupina alebo trifenylmetylová skupina.

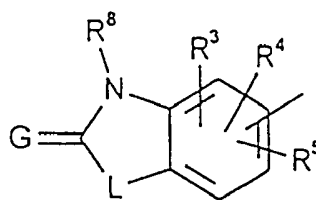
Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu existovať v stereoizomérnych formách, ktoré sa vyskytujú buď ako obraz a zrkadlový obraz (enantioméry) alebo nie ako obraz a zrkadlový obraz (diastereoméry). Vynález

sa týka ako enantiomérov, tak tiež diastereomérov a ich zmesí. Racemické formy sa môžu rovnako ako diastereoméry pomocou známych spôsobov rozdeliť na stereoizoméne jednotné súčasti.

Výhodné sú substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I, v ktorom

A znamená cez uhlíkový atóm viazanú chinolylovú skupinu, benzotiofenylovú skupinu, benzotiazolylovú skupinu, benzoxazolylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyridazylovú skupinu alebo tienylovú skupinu, ktoré sú prípadne až trikrát rovnako alebo rôzne substituované atómom fluóru, chlóru alebo brómu, fenylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkyltio-skupinou s až 4 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkenylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá samotná môže byť substituovaná fenylovou skupinou a/alebo sú substituované pyridylovou skupinou, ktorá samotná môže byť substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkoxylovou skupinou so vždy až 5 uhlíkovými atómami,

alebo znamená zvyšok vzorca



pričom

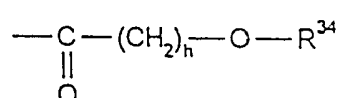
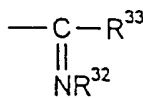
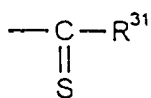
G znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

L znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

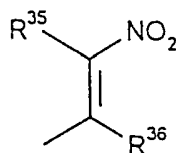
R⁸ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkyltio-skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami a

R³, R⁴ a R⁵ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo atóm fluóru, chlóru alebo brómu a

R¹ znamená zvyšky vzorcov



alebo



v ktorých

R³¹ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo skupinu vzorca -NR³⁸R³⁹,

pričom

R³⁸ a R³⁹ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

R³² znamená vodíkový atóm, kyanoskupinu, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami,

R³³ znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu alebo skupinu vzorca -NR⁴⁰R⁴¹, pričom

R⁴⁰ a R⁴¹ majú významy uvedené vyššie pre R³⁸ a R³⁹ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

h znamená číslo 1, 2, 3 alebo 4,

R³⁴ znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo benzyllovú skupinu a

R³⁵ a R³⁶ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami,

alebo

R¹ znamená kyanoskupinu alebo tienylovú, oxazolylovú, tiazolylovú, izoxazolylovú alebo pyrazolylovú skupinu, ktoré sú prípadne, tiež cez N-funkciu, až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované benzylovou skupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atómami,

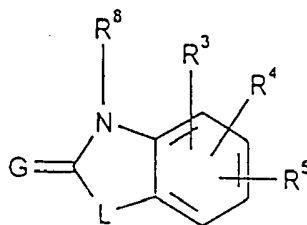
a ich soli.

Obzvlášť výhodné sú substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I, v ktorom

A znamená cez uhlíkový atóm viazanú chinolylovú skupinu, benzotiofenylovú skupinu, benzotiazolylovú skupinu, benzoxazolylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyridazylovú skupinu alebo tienylovú

skupinu, ktoré sú prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované atómom fluóru, chlóru alebo brómu, fenylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkyltio-skupinou s až 3 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkenylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atómami, ktorá samotná môže byť substituovaná fenylovou skupinou a/alebo sú substituované pyridylovou skupinou, ktorá samotná môže byť substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkoxylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami,

alebo znamená zvyšok vzorca



pričom

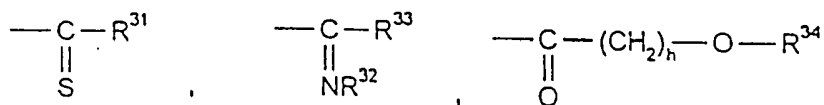
G znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

L znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

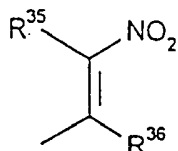
R⁸ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami a

R³, R⁴ a R⁵ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo atóm fluóru, chlóru alebo brómu a

R¹ znamená zvyšky vzorcov



alebo



v ktorých

R³¹ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo skupinu vzorca -NR³⁸R³⁹,

pričom

R³⁸ a R³⁹ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo metylovú skupinu,

R³² znamená vodíkový atóm, kyanoskupinu, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami,

R³³ znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu alebo skupinu vzorca -NR⁴⁰R⁴¹,

pričom

R⁴⁰ a R⁴¹ majú významy uvedené vyššie pre R³⁸ a R³⁹ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

h znamená číslo 1, 2, 3 alebo 4,

R³⁴ znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu a

R³⁵ a R³⁶ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami,

alebo

R¹ znamená kyanoskupinu alebo tienylovú, tiazolylovú, izoxazolylovú alebo pyrazolylovú skupinu, ktoré sú prípadne, tiež cez N-funkciu, až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované benzylovou skupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atómami,

a ich soli.

Ďalej sú obzvlášť výhodné substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I, v ktorom

A znamená cez uhlíkový atóm viazanú chinolylovú, pyridylovú alebo pyridazylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované ako je uvedené vyššie.

Ďalej sú obzvlášť výhodné substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I, v ktorom

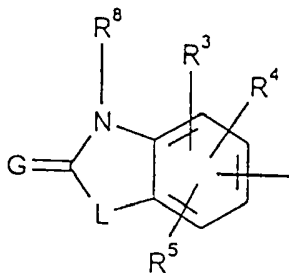
A znamená cez uhlíkový atóm viazanú benzotiofenylovú alebo tienylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované ako je uvedené vyššie.

Ďalej sú obzvlášť výhodné substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I, v ktorom

A znamená cez uhlíkový atóm viazanú benzotiazolylovú alebo benzoxazolylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované ako je uvedené vyššie.

Ďalej sú obzvlášť výhodné substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I, v ktorom

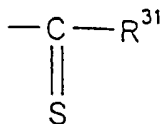
A znamená zvyšok vzorca



v ktorom majú R^3 , R^4 , R^5 a R^8 vyššie uvedený význam.

Ďalej sú obzvlášť výhodné substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I, v ktorom

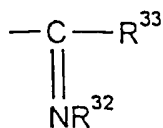
R^1 znamená zvyšok vzorca



v ktorom má R^{31} vyššie uvedený význam.

Ďalej sú obzvlášť výhodné substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I, v ktorom

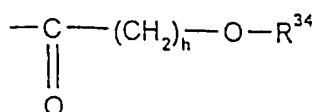
R^1 znamená zvyšok vzorca



v ktorom majú R³² a R³³ vyššie uvedený význam.

Ďalej sú obzvlášť výhodné substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I, v ktorom

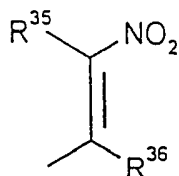
R¹ znamená zvyšok vzorca



v ktorom majú R³⁴ a h vyššie uvedený význam.

Ďalej sú obzvlášť výhodné substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I, v ktorom

R¹ znamená zvyšok vzorca



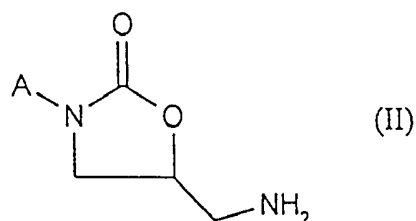
v ktorom majú R³⁵ a R³⁶ vyššie uvedený význam.

Ďalej sú obzvlášť výhodné substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I, v ktorom

R¹ znamená kyanoskupinu alebo tienylovú, tiazolylovú, izoxazolylovú alebo pyrazolylovú skupinu, ktoré môžu byť, tiež cez N-funkciu, až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované benzylovou skupinou, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atómami.

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej spôsob výroby substituovaných oxazolidinónov všeobecného vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa

(A) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca II



v ktorom má A vyššie uvedený význam,

so zlúčeninami všeobecného vzorca III

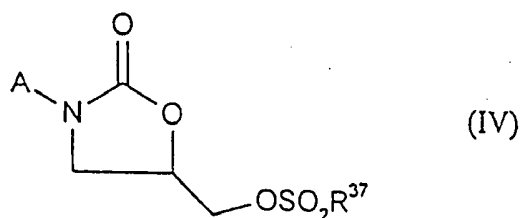


v ktorom má R^1 vyššie uvedený význam, a

Y znamená vodíkový atóm, atóm halogénu alebo priamu alebo rozvetvenú alkoxykupinu alebo oxyalkoxykarbonylovú skupinu so vždy 1 až 4 uhlíkovými atómami,

alebo sa

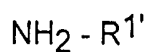
(B) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca IV



v ktorom má A vyššie uvedený význam a

R^{37} znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

so zlúčeninami všeobecného vzorca V



(V)

v ktorom

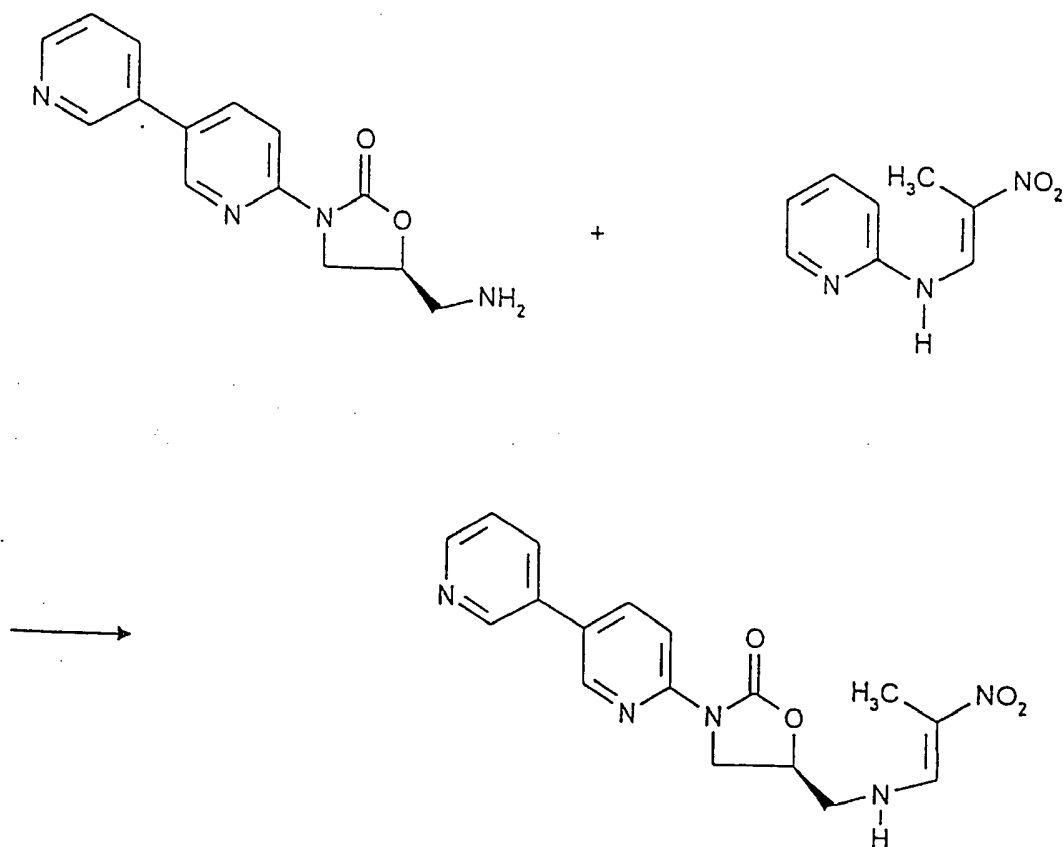
$\text{R}^{1'}$ znamená heterocyklus, uvedený vo význame substituentu R^1 ,

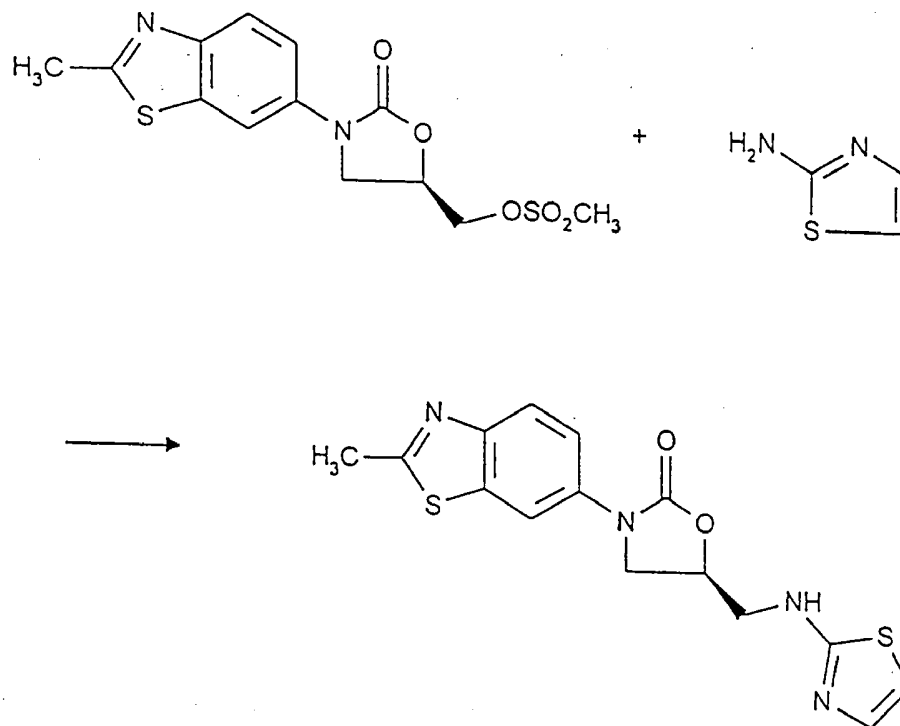
alebo s etylditioacetátom v inertných rozpúšťadlách, prípadne za prítomnosti bázy,

a v prípade S-oxidov sa vykoná oxidácia pomocou známych metód,

a prípadne sa ďalšie substituenty alebo už prítomné funkčné skupiny pomocou známych metód, ako je napríklad alkylácia, redox reakcia, substitučná reakcia a/alebo zmydelnenie alebo zavedenie alebo odštiepenie ochranných skupín, zavedú, prípadne derivatizujú.

Spôsob podľa predloženého vynálezu je možné napríklad znázorniť pomocou nasledujúcej reakčnej schémy.





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

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

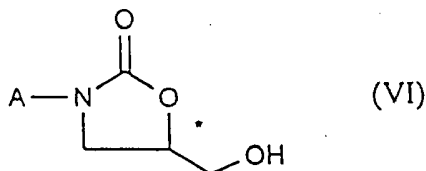
Bázy sa používajú v množstve 1 mól až 10 mól, výhodne 1 mól až 3 mól, vzťahujúc na 1 mól zlúčeniny všeobecných vzorcov II a IV.

Všetky reakcie sa vykonávajú všeobecne za normálneho, zvýšeného alebo zníženého tlaku, napríklad 0,05 až 0,5 MPa. Zvyčajne sa pracuje za normálneho tlaku.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov III a V sú známe alebo sa môžu pomocou známych metód vyrobiť.

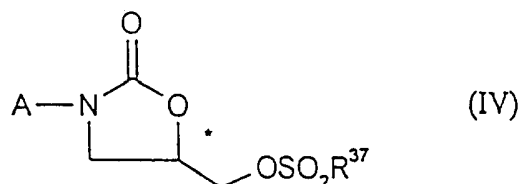
Zlúčeniny všeobecného vzorca II sú čiastočne nové a môžu sa vyrobiť tak, že sa

zlúčeniny všeobecného vzorca VI



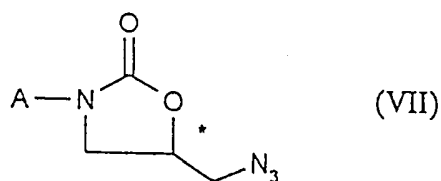
v ktorom má A vyššie uvedený význam,

prevedú reakciou s chloridom kyseliny fenylsulfónovej alebo alkylsulfónovej s 1 až 4 uhlíkovými atómami v inertných rozpúšťadlách a za prítomnosti bázy na zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca IV



v ktorom má A a R^{37} vyššie uvedený význam,

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



v ktorom má A vyššie uvedený význam

a tieto sa potom v ďalšom kroku reakciou s $(C_1-C_4\text{-alkyl-O})_3\text{-P}$ alebo PPh_3 , výhodne $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$ v inertných rozpúšťadlách a s kyselinami prevedú na amíny.

Ako rozpúšťadlá sú vhodné v závislosti od jednotlivých krokov spôsobu bežné rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria výhodne alkoholy, ako je napríklad metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol alebo izopropylalkohol, étery, ako je dietyléter, dioxan, 1,2-dimetoxyetán, tetrahydrofurán, glykoldimetyléter alebo terc.- butylmetyléter, ketóny, ako je napríklad acetón alebo butanón, amidy ako je napríklad dimetylformamid alebo triamid kyseliny hexametylfosforečnej, uhľovodíky, ako

je napríklad hexán, benzén, dichlórbenzén, xylén alebo toluén a ďalej dimetylsulfoxid, acetonitril, etylester kyseliny octovej, halogénované uhľovodíky, ako je napríklad metylénchlorid, chloroform alebo tetrachlórmetán alebo pyridín, pikolín alebo N-metylpiperidín. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel.

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

Bázy sa používajú v množstve 1 mól až 10 mól, výhodne 1 mól až 3 móli, vzťahujúc na 1 mól zlúčeniny všeobecného vzorca VI.

Všetky reakcie sa vykonávajú všeobecne za normálneho, zvýšeného alebo zníženého tlaku, napríklad 0,05 až 0,5 MPa. Zvyčajne sa pracuje za normálneho tlaku.

Redukcia azidov sa vykonáva pomocou $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$ a kyseliny chlorovodíkovej.

Redukcia sa vykonáva všeobecne pri teplote v rozmedzí $-50\text{ }^\circ\text{C}$ až teplota varu použitého rozpúšťadla, výhodne v rozmedzí $-20\text{ }^\circ\text{C}$ až $90\text{ }^\circ\text{C}$.

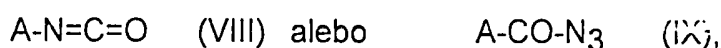
Ako rozpúšťadlá sú pri tom vhodné všetky inertné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria výhodne alkoholy, ako je metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol alebo izopropylalkohol alebo étery, ako je napríklad dietyléter, dioxan, tetrahydrofurán,

glykoldimetyléter, alebo dietylénglykoldimetyléter a ďalej amidy, ako je napríklad dimetylformamid alebo triamid kyseliny hexametylfosforečnej a ďalej kyselina octová. Rovnako je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov IV a VII sú nové a môžu sa vyrobiť ako je vyššie popísané.

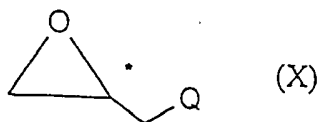
Zlúčeniny všeobecného vzorca VI sú čiastočne nové a môžu sa vyrobiť tak, že sa

(D) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecných vzorcov VIII alebo IX



v ktorých má A vyššie uvedený význam,

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



v ktorom

Q znamená acyloxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

v inertných rozpúšťadlách, prípadne za prítomnosti bázy,

a typickým zmydelnením esteru alebo typickou reesterifikáciou sa uvoľní hydroxylová funkcia,

alebo sa

(E) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca XI



v ktorom má A vyššie uvedený význam a

X znamená typickú ochrannú skupinu, výhodne benzylovú skupinu,

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

s epoxidmi všeobecného vzorca X,

alebo sa najprv prevedú zlúčeniny všeobecného vzorca IX odštiepením dusíka v alkoholoch na zlúčeniny všeobecného vzorca XIa



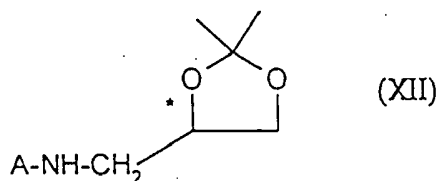
v ktorom má A vyššie uvedený význam a

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

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

alebo sa

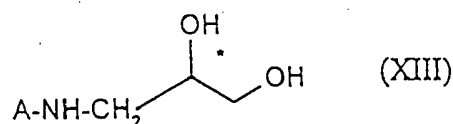
(F) zlúčeniny všeobecného vzorca XII



v ktorom má A vyššie uvedený význam,

nechajú reagovať buď priamo s kyselinami a dietylésterom kyseliny uhličitej,

alebo sa najprv vyrobia reakciou zlúčenín všeobecného vzorca XII s kyselinami zlúčeniny všeobecného vzorca XIII



v ktorom má A vyššie uvedený význam,

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

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

Ako bázy sú vhodné v závislosti od jednotlivých krokov postupu bežné anorganické alebo organické bázy. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov, ako je napríklad hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, uhličitan alkalických kovov, ako je napríklad uhličitan sodný alebo uhličitan draselný, alkoholáty alkalických kovov, ako je napríklad etanolát sodný, etanolát draselný, metanolát sodný alebo metanolát draselný, organické amíny, ako je

napríklad etyldiizopropylamín, trietylamin, pikolín, pyridíny alebo N-metylpiperidín, amidy, ako je napríklad lítiumdiizopropylamid alebo amid sodný, alebo lítium-N-silylamidy, ako je napríklad lítium-N-(bis)trifenylamid alebo lítiumalkyly, ako je napríklad n-butyllítium.

Bázy sa používajú v množstve 1 mól až 10 mól, výhodne 1 mól až 3 mól, vzťahujúc na 1 mól zlúčenín všeobecných vzorcov X a XI.

Všetky reakcie sa vykonávajú všeobecne za normálneho, zvýšeného alebo zníženého tlaku, napríklad 0,05 až 0,5 MPa. Zvyčajne sa pracuje za normálneho tlaku.

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

Bázou katalyzovaná esterifikácia sa vykonáva s niektorým z vyššie uvedených alkoholov, výhodne s metylalkoholom, pri teplote v rozmedzí $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne pri teplote miestnosti.

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

Spôsob (E) sa vykonáva v niektorom z vyššie uvedených éterov s lítiumalkylovými zlúčeninami alebo s lítium-N-silylamidmi, ako je napríklad n-butyllítium, lítiumdiizopropylamid alebo lítium-bis-trimetylsilylamid, výhodne v tetrahydrofuráne a s lítium-bis-trimetylsilylamidom alebo n-butyllítium, pri teplote v rozmedzí $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

Ako bázy pre cyklizáciu sú vhodné predovšetkým vyššie uvedené lítium-N-silylalkylové zlúčeniny alebo n-butyllítium. Obzvlášť výhodné je n-butyllítium.

Prvý reakčný krok sa vykonáva pri teplote varu zodpovedajúceho alkoholu, cyklizácia sa vykonáva v teplotnom rozmedzí $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota miestnosti.

Cyklizácia (F) sa vykonáva za prítomnosti pomocného činidla a/alebo za prítomnosti kyseliny.

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

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

Ako pomocné činidlá sú vhodné bežné reagenty ako je fosgén, karbonyldiimidazol, dietyléster kyseliny uhličitej alebo trichlórmetylester kyseliny chlórnavčej. Výhodný je karbonyldiimidazol, dietyléster kyseliny uhličitej a trichlórmetylester kyseliny chlórnavčej.

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

Zlúčeniny všeobecného vzorca IX sú známe, alebo sa môžu pomocou bežných metód vyrobiť.

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

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

Zlúčeniny všeobecného vzorca IX sú čiastočne známe alebo nové a potom sa môžu vyrobiť napríklad tak, že sa v prípade, že sa vychádza zo zodpovedajúcich karboxylových kyselín, tieto nechajú reagovať buď so systémom izobutylester kyseliny chlórnavčej/acetón, azid sodný/voda alebo difenylfosforyl- azid/tetrahydrofurán alebo so xylénom alebo metylénchloridom za prítomnosti niektorej z vyššie uvedených báz, výhodne trietylamínu, pri teplote v rozmedzí $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota miestnosti.

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

Minimálna inhibičná koncentrácia (MIK) sa stanovuje postupom rádového zriedenia na Iso-Sensitest Agare (Oxoid). Pre každú testovanú látku sa pripraví rad agarových platní, ktoré obsahujú účinnú látku vo vždy dvojnásobne nariadenej koncentrácii. Agarové platne sa zaočkujú multibodovým inokulátorom (Denley). Pre zaočkovanie sa použijú cez noc inkubované kultúry pôvodcov, ktoré boli vopred nariadené tak, aby každý očkovaný bod obsahoval asi 10^4 častíc, schopných tvorby kolónií. Zaočkované agarové dosky sa inkubujú pri teplote $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ a rast zárodkov sa odpočíta asi po 20 hodinách. Hodnota minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIK) ($\mu\text{g/ml}$) udáva najnižšiu koncentráciu účinnej látky, pri ktorej nie je voľným okom pozorovateľný žiaden rast.

Výsledky skúšok sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka

Hodnoty MIK ($\mu\text{g/ml}$)

Pr.	Staph. 133	Staph. 48N	Staph. 25701	Staph. 9TV	E. coli Neumann	Klebs. 57 USA	Psdm. Bonn
11	0.5	0.5	0.25	0.25	>64	>64	>64
12	1	1	1	0.5	>64	>64	>64
13	0.25	0.25	0.25	\leq 0.125	>64	>64	>64
14	1	1	1	0.5	>64	>64	>64
15	0.25	0.5	0.25	\leq 0.125	>64	>64	>64
20	0.25	0.25	0.25	\leq 0.125	64	>64	>64
23	0.25	0.5	0.5	0.25	>64	>64	>64
26	< 0.125	0.25	0.25	\leq 0.125	>64	>64	>64
42	< 0.125	>0.125	>0.125	< 0.125	64	64	>64
43	0.5	0.5	0.5	0.5	>64	>64	>64

Pre rýchlo rastúce mykobaktérie bolo stanovenie MIK vykonané pomocou Swensonom popísanej metódy Bouillon-Mikrodilution (pozri J. M. Swenson, C. Thornberry, U. A. Silcox, Rapidly growing mycobacteria, Testing of susceptibility to 34 antimicrobial agents by broth microdilution, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 22, 186 - 192 (1982)). Odlišne od toho bolo s

0,1 % objemovými Tweenu zmiešané médium na báze mozgového - srdečného extraktu.

Použité kmene mykobaktérií boli odobrané zo zbierky DSM (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen, Braunschweig). Inkubujú sa vo vlhkej komore pri teplote 37 °C.

Hodnoty MIK boli odpočítané po 2 až 4 dňoch, keď sa kontrola bez preparátu zakalí vplyvom rastu. Hodnota MIK sa definuje ako najnižšia koncentrácia preparátu, ktorá celkom inhibuje makroskopicky viditeľný rast.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené zistené hodnoty MIK.

Tabuľka

Hodnoty MIK pre *Mycobacterium smegmatis*

Kmeň	DSM 43061	DSM 43078
Inokulum [ml]	2,20E+04	4,20E+04
Pr. č.		
12	8	4
13	2	1
14	8	4
15	1	0.5
20	0.25	0.25
Izoniazid	4	2
Streptomycín	4	4

Stanovenie MIK s *Mycoplasma pneumoniae*

Mycoplasma pneumoniae kmeň PI 1428 sa kultivuje za aeróbných podmienok v PPLO-médiu, ku ktorému bolo pridané 1 % glukózy, 2,5 % kvasničného extraktu, 20 % konského séra (donor horse serum) a 0,002

fenolovej červenej. Stanovenie MIK sa vykonáva s prihliadnutím k metóde radovej mikrodilúcie v kvapalnom médiu, popísanej Laakom a kolektívom (E. A. ter Laak, A. Pijpers, J. H. Noordergraaf, E. Schoevers, J. H. M. Verheiden: Comparison of Methods for in vitro Testing of Susceptibility of Porcine Mycoplasma Species to Antimicrobial Agents; Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 35, 228 - 233 (1991)). V okamihu začínajúcej premeny sfarbenia média kontroly, neobsahujúceho preparát z červeného na žlté, sa pridá 10 % objemových Almarovej modrej. Inkubácia pokračuje pri teplote 37 °C po dobu asi 10 hodín a MIK sa definuje ako hodnota, pri ktorej zostane médium s najnižšou koncentráciou preparátu nezmenené modré.

Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Tabuľka

Príklad č.	MIK (µg/ml)
12	2
13	2
14	8
23	4

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I vykazujú pri nepatrnej toxicite široké antibakteriálne spektrum, špeciálne proti gram-pozitívnym baktériám ako i mykobaktériám, *Haemophilus influenzae*, anaeróbnym zárodkom a proti rýchlo rastúcim mykobaktériám. Tieto vlastnosti umožňujú ich použitie ako chemoterapeutických účinných látok v humánnej a veterinárnej medicíne.

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

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

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

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

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

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

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

Príklady vyhotovenia vynálezu

Zmesi, používané ako pohyblivá fáza pre chromatografiu

- I dichlórmetán : metylalkohol
- II toluén : etylacetát
- III acetonitril : voda

- IV etylacetát
 V petroléter : etylacetát
 IV dichlórmétán : metylalkohol : NH₃ (aq)
 VII dichlórmétán : metylalkohol

Zoznam používaných skratiek:

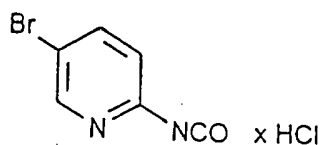
- Z benzyloxykarbonyl
 Boc terc.-butyloxykarbonyl
 DMF dimetylformamid
 Ph fenyl
 Me metyl
 THF tetrahydrofurán
 CDI karbonyldiimidazol
 DCE dichlóretán

Ak nie je uvedené inak, môžu byť nasledujúce príklady vykonané podľa alebo analogicky s údajmi v EP 694 543, EP 693 491, EP 694 544, EP 697 412 a EP 738 726.

Východiskové zlúčeniny

Príklad I

Hydrochlorid 5-bróm-2-izokyanáto-pyridínu



K miešanému roztoku 100 g (0,58 mól) 2-amino-5-brómpyridínu v 400 ml 1,2-dichlóretánu sa prikvapká za teploty varu 78,0 ml (0,64 mól) trichlóretylesteru kyseliny chlórnavčej. Po prídavku sa reakčná zmes varí po dobu 2 hodiny pod spätným chladičom a potom sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti. Vytvorená zrazenina sa oddelí filtráciou, dobre sa premyje 100 ml

1,2-dichlóretánu a za vysokého vákua sa usuší nad hydroxidom sodným. Získa sa takto 98,3 g (72 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny vo forme žltej pevnej látky.

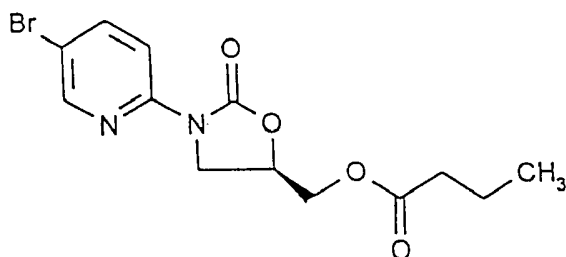
T.t.: 248 - 254 °C (rozklad)

R_f = 0,23 (etylacetát)

MS (EI) m/z = 198 (M)⁺.

Príklad II

(5R)-3-(3-bróm-pyridín-2-yl)-5-butyryloxy-metyl-oxazolidín-2-ón

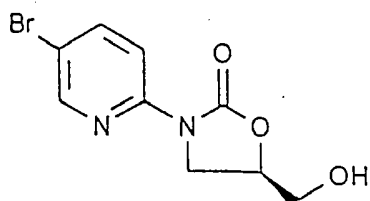


Suspenzia 2,17 g (25 mmól) bromidu lítneho a 5,46 g (25 mmól) tributylfosfinoxydu v 73 ml xylénu sa varí po dobu jednu hodinu na odľučovači vody, načo sa za teploty varu prikvapká zmes 58,5 ml (0,42 mól) trietylamínu a 66,6 g (0,42 mól) (R)-glycidylbutyrátu. Súčasne sa v priebehu 20 minút pridá po častiach 98,2 g (0,42 mól) zlúčeniny z príkladu I. Po skončení prídavku sa reakčná zmes mieša ešte po dobu jednu hodinu k varu pod spätným chladičom, načo sa nechá vychladnúť na teplotu miestnosti a rozpúšťadlo sa vo vákuu odparí. Po chromatografii zvyšku na 1 kg silikagelu (toluén/etylacetát = 95 : 5) sa získa 37,9 g (26 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny vo forme olejovitej kvapaliny.

R_f = 0,43 (toluén/etylacetát = 4 : 1)

Príklad III

(5R)-3-(5-brómpyridín-2-yl)-5-hydroxymetyl-oxazolidín-2-ón



Roztok 19,6 g (57,3 mmól) zlučieniny z príkladu II v 12,5 ml bezvodého metylalkoholu sa zmieša so 185 mg (0,57 mmól) uhličitanu cézneho a reakčná zmes sa mieša po dobu 5 hodín pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa potom vo vákuu odparí a získaný zvyšok sa rozmieša s 30 ml dietyléteru. Získaná zrazenina sa oddelí filtráciou, premyje sa 25 ml vody a 5 ml dietyléteru a za vysokého vákuua sa vysuší. Získa sa takto 10,73 g (69 % teória) v názve uvedenej zlučieniny vo forme svetlej kryštalickej látky.

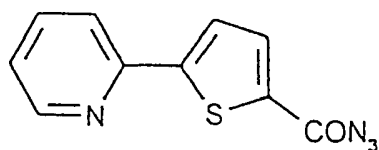
$R_f = 0,09$ (toluén/etylacetát = 4 : 1)

MS (DCI, NH_3) $m/z = 273$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CD_3OD) $\delta = 3,68$ (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H, CH_2O); 3,87 (dd, $J = 4, 9$ Hz, 1H, CH_2O); 4,06 (dd, $J = 7, 10$ Hz, 1H, H-4 trans); 4,26 (dd, $J = 9, 10$ Hz, 1H, H-4 cis); 4,75 (m, 1H, H-5); 7,92 (dd, $J = 1,5$ Hz, 10 Hz, 1H, Pyridyl H-3); 8,12 (d, $J = 10$ Hz, 1H, Pyridyl H-4); 8,40 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, Pyridyl H-6).

Príklad IV

Azid kyseliny 5-(2-pyridyl)-tiofén-2-karboxylovej

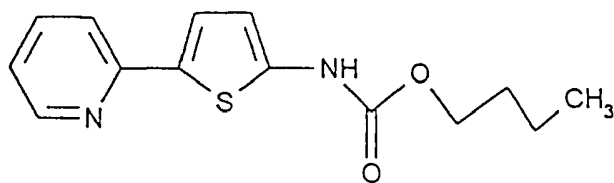


20 g (97,45 mmól) kyseliny 5-(2-pyridyl)-tiofén-2- karboxylovej sa rozpustí v 200 ml acetónu, zmieša sa s 15,94 ml (115 mmól) trietylamínu a ochladí sa na teplotu 0 °C. K takto získanému reakčnému roztoku sa pomaly prikvapká za miešania roztok 14,85 ml (115 mmól) izobutylesteru kyseliny chlórnavčej v 88 ml acetónu, načo sa po jednej hodine pri teplote 0 °C prikvapká roztok 9,5 g (146 mmól) azidu sodného v 44 ml vody. Reakčná zmes sa mieša po dobu jednu hodinu pri teplote 0 °C a nechá sa zahriať na teplotu miestnosti. Táto zmes sa potom vleje do ľadovej vody a odsaje sa a v tejto forme sa použije pre ďalšiu reakciu.

Výťažok: 21 g vodou zvlhčeného prášku.

Príklad V

5-(2-pyridyl)-butyloxykarbonylamino-tiofén



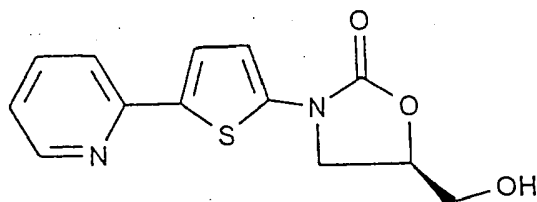
21 g zlúčeniny z príkladu IV sa po častiach vnesie do 400 ml vriaceho n-butylalkoholu. Po skončení vývoja plynu sa reakčná zmes mieša ešte po dobu 15 minút za varu pod spätným chladičom, načo sa ochladí na teplotu miestnosti a zahustí sa. Získaný zvyšok sa rozmieša v dietylétere, odsaje sa a pri teplote 50 °C sa usuší v teplovzdušnej sušiarňi.

Výťažok: 18,8 g (75 % teória)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 10,8$ (s, 1H); 8,45 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 7,68 - 7,85 (m, 2H); 7,5 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 7,1 - 7,2 (m, 1H); 6,57 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 4,14 (t, $J = 7$ Hz, 2H); 1,62 (q, $J = 7$ Hz, 2H); 1,39 (h, $J = 7$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Príklad VI

(5R)-3-[5-(2-pyridyl)-tién-2-yl]-5-hydroxymetyl-oxazolidín-2-ón



18,8 g (68 mmól) zlúčeniny z príkladu V sa rozpustí v 190 ml absolútneho tetrahydrofuránu, zmieša sa s 10 mg 1,10- pentatrolín-hydrátu a zmes sa ochladí na teplotu $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Teraz sa pomaly prikvapká asi 27 ml 2,5 N roztoku n-butyllítia v hexáne až do zmeny sfarbenia na červené, načo sa prikvapká 9,6 ml (68 mmól) (R)-glycidylbutyrátu. Reakčná zmes sa potom nechá ohriať na teplotu miestnosti, zmieša sa s nasýteným roztokom chloridu amónneho, organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa úvokrát extrahuje metylénchloridom. Spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustia sa. Získaný zvyšok sa rozmieša s dietyléterom a odsaje sa.

Výtťažok: 15,3 g (81,5 % teória)

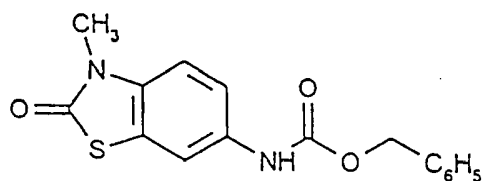
$R_f = 0,06$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 100 : 3$)

T.t.: $191\text{ }^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 8,45$ (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1H); 7,7 - 7,9 (m, 2H); 7,6 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1H); 7,15 - 7,25 (m, 1H); 6,58 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1H); 5,28 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 1H); 4,77 - 4,9 (m, 1H); 4,13 (dd, $J = 10\text{ Hz}$, 9 Hz, 1H); 3,86 (dd, $J = 10\text{ Hz}$, 6 Hz, 1H); 3,55 - 3,78 (m, 2H).

Príklad VII

6-(benzyloxykarbonylamino)-3-metyl-2-benzotiazolinón



1,76 g (8,12 mmól) hydrochloridu 6-amino-3-metyl-2-(3H)-benzotiazolónu v 17 ml vody, 14 ml tetrahydrofuránu a 17 ml nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného sa pri teplote 0 °C po kvapkách zmieša s 1,3 ml (9,10 mmól) benzylesteru kyseliny chlórnavčej a po jednej hodine sa pridá 120 ml vody. Tetrahydrofurán sa potom vo vákuu odtiahne, vytvorená zrazenina sa odsaje, trikrát sa premyje vodou a dvakrát petroléterom a pri teplote 60 °C sa usuší.

Výťažok: 2,44 (96 % teória)

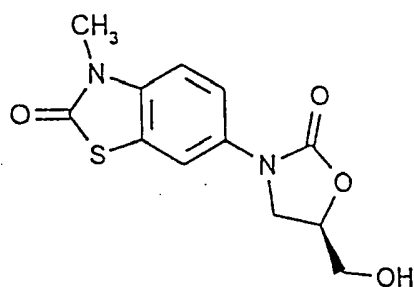
T.t.: 183 °C

R_f (II, 7 : 3) = 0,39

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 7,77 (d, J = 1 Hz, 1H, benzotiazolinón 7-H), 7,23 - 7,45 (m, 6H, Ph), 7,22 (d, J = 6 Hz, 1H, benzotiazolinón 4-H), 5,15 (s, 2H), 3,38 (s, 3H-CH₃).

Príklad VIII

(5R)-3-(3-metyl-2-benzotiazolinón-6-yl)-5-(hydroxymetyl)-oxazolidín-2-ón



Metóda A

26,76 g (85,12 mmól) zlúčeniny z príkladu VII sa rozpustí v 400 ml tetrahydrofuránu, zmieša sa s 10 mg 1,10-fenatrolín- hydrátu a ochladí sa na teplotu -70 °C. Teraz sa pomaly prikvapáva asi 34 ml 2,5 N roztoku n-butyllítia

v hexáne až do premeny sfarbenia na červené, načo sa prikvapká 12 ml (85,12 mmól) (R)-glycidylbutyrátu. Reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, zmieša sa s nasýteným roztokom chloridu amónneho a vo vákuu sa odtiahne tetrahydrofurán. Vytvorená zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a dietyléterom a za vysokého vákuua sa usuší.

Výtťažok: 17,93 g (75 % teória)

T.t.: 166 °C

R_f (II, 1 : 1) = 280 (M⁺)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 7,80 (d, J = 1 Hz, 1H, benzotiazolinón 7-H), 7,60 (dd, J = 6, J = 1 Hz, 1H, benzotiazolinón 5-H), 7,32 (d, J = 6 Hz, 1H, benzotiazolinón 4-H), 5,23 (t, J = 6 Hz, 1H, OH), 4,62 - 4,80 (m, 1H, 5-H), 4,10 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H), 3,85 (dd, J = 9, J = 5 Hz, 1H, 4-H), 3,48 - 3,75 (m, 2H, CH₂O), 3,40 (s, 3H, CH₃).

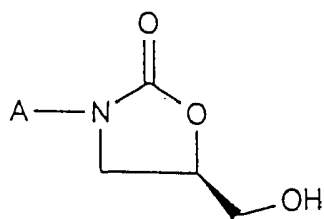
Metóda B

9,03 (0,03 mól) zlúčeniny z príkladu VII sa rozpustí v 150 ml tetrahydrofuránu a ochladí sa na teplotu -70 °C, načo sa prikvapká 4 ml (0,01 mól) 2,5 M roztoku n-butyllítia v hexáne, potom sa súčasne pomaly prikvapká ešte 8 ml (0,02 mól) n-butyllítia a 4,23 ml (0,03 mól) (R)-glycidylbutyrátu, reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a mieša sa po dobu 3 hodiny. Spracovanie sa vykonáva rovnako, ako je popísané v metóde A.

Výtťažok: 6 g (72 % teória).

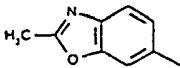
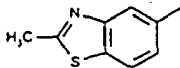
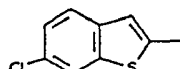
Analogicky ako je popísané v príkladoch I až VIII sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke I.

Tabuľka I



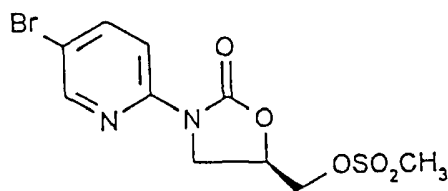
Pr.	A	t.t. (°C)	R _f / rozp. (pomer)	výtazok (%)
IX		162	-	63
X		209 rozkl.	-	61
XI		185	-	71
XII		188	0,52, I (9:1)	76
XIII		144	0,32, I (95:5)	78
XIV		158	0,29, II (1:1)	28
XV		166	0,09, II (1:1)	82
XVI		-	0,05, II (1:1)	57
XVI		132	-	79
XVII		165	0,1, V (1:4)	45
XVIII		156	0,24, V (4:1)	67
XIX		109	-	24

Tabuľka 1 (pokračovanie)

Pr.	A	t.t. (°C)	R _f / rozp. (pomer)	výtťažok (%)
XX		-	0,47, II (1:1)	68
XXI		-	0,05, II (1:1)	57
XXII		200 rozkl.	-	98

Príklad XXIII

(5R)-3-(5-brómpyridín-2-yl)-5-metánsulfonyloxy-metyl-oxazolidín-2-ón



Miešaný roztok 10,5 g (38,44 mmól) zlúčeniny z príkladu III a 6,40 ml (46,14 mmól) trietylamínu v 36 ml bezvodého dichlórometánu, ochladený na teplotu 0 °C, sa pomaly zmieša s 3,27 ml (42,28 mmól) chloridu kyseliny metánsulfónovej. Reakčná zmes sa mieša po dobu 10 minút pri teplote v rozmedzí 0 až 5 °C, načo sa vmieša do 50 ml ľadovej vody. Organická fáza sa oddelí, premyje sa 20 ml nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a 20 ml ľadovej vody a vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého, rozpúšťadlo sa potom vo vákuu odparí, získaný zvyšok sa rozmieša s 50 ml

dietyléteru, odsaje sa a za vysokého vákua sa vysuší. Získa sa takto 12,8 g (95 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej kryštalickej látky.

T.t.: 138 - 138,5 °C

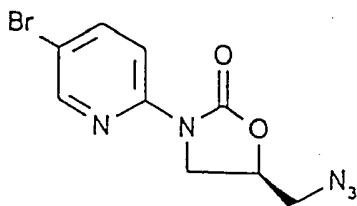
R_f = 0,65 (dichlórmetán : metanol 95 : 5)

MS (DCI, NH₃) m/z = 351 (M+H)⁺.

¹H-NMR (250 MHz, D₆-DMSO) δ = 3,25 (s, 3H, OSO₂CH₃); 3,91 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,27 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,52 (m, 2H, CH₂O); 5,02 (m, 1H, H-5); 8,09 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,52 (s, 1H, Pyridyl H-6).

Príklad XXIV

(5R)-3-(5-brómpyridín-2-yl)-5-azido-metyl-oxazolidín-2-ón



Miešaný roztok 12,5 g (35,6 mmól) zlúčeniny z príkladu XXIII v 48 ml bezvodého dimetylformamidu sa zmieša s 3,01 g (46,28 mmól) azidu sodného a reakčná zmes sa mieša po dobu 3 hodiny pri teplote 70 °C. Potom sa nechá reakčná zmes ochladiť na teplotu miestnosti a vmieša sa do 100 ml ľadovej vody. Vytvorená zrazenina sa oddelí filtráciou, premyje sa 50 ml vody a 20 ml petroléteru a na vzduchu sa usuší. Získa sa takto 10,1 g (95 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny vo forme svetlej kryštalickej látky.

T.t.: 64 - 67 °C

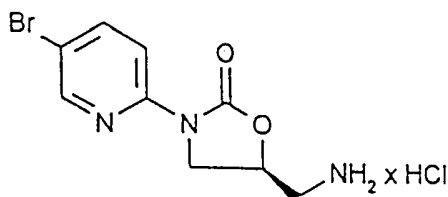
R_f = 0,63 (toluén/etylacetát = 2 : 3)

MS (DCI, NH₃) m/z = 298 (M+H)⁺.

¹H-NMR (250 MHz, D₆-DMSO) δ = 3,73 (m, 2H, CH₂N₃); 3,87 (dd, J = 6, 8 Hz, 1H, H-4 trans); 4,22 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H, H-4 cis); 4,92 (m, 1H, H-5); 8,08 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,51 (s, 1H, Pyridyl H-6).

Príklad XXV

Hydrochlorid (5S)-3-(5-brómpyridín-2-yl)-5-aminometyl-oxazolidín-2-ónu



Miešaný roztok 10,1 g (33,9 mmól) zlúčeniny z príkladu XXIV v 16,5 ml 1,2-dimetoxyetánu sa zahreje na teplotu 50 °C, prikvapká sa pomaly 4,68 ml (4,70 mmól) trimetylfosforitanu (vývoj plynu) a po skončení prídavku sa reakčná zmes mieša ešte po dobu 2 hodiny pri teplote 90 °C. Teraz sa prikvapká 6,6 ml 6 N kyseliny chlorovodíkovej a mieša sa ešte po dobu 2 hodiny pri teplote 90 °C. Reakčná zmes sa potom nechá schladnúť na teplotu miestnosti, vytvorená zrazenina sa oddelí filtráciou, premyje sa dvakrát 10 ml 1,2-dimetoxyetánu a usuší sa za vysokého vákua nad hydroxidom sodným. Získa sa takto 8,9 g (85 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej kryštalickej látky.

T.t.: 260 - 262 °C

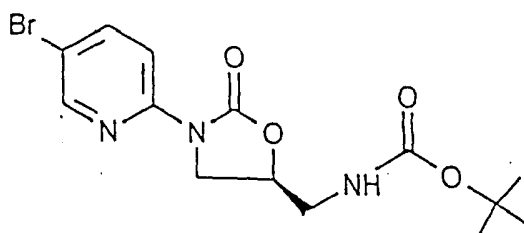
R_f = 0,53 (acetonitril/voda = 4 : 1)

MS (EI) m/z = 271 (M)⁺.

¹H-NMR. (250 MHz, D₆-DMSO) δ = 3,28 (m, 2H, CH₂NH₂); 3,93 (dd, J 7, 9 Hz, 1H, H-4 trans); 4,28 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H, H-4 cis); 5,00 (m, 1H, H-5); 8,05 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,5 (m, 3H, NH₂, Pyridyl H-6).

Príklad XXVI

(5S)-3-(5-brómpyridín-2-yl)-5-[(terc.-butyloxy)karbonyl] aminometyl-oxazolidín-2-ón



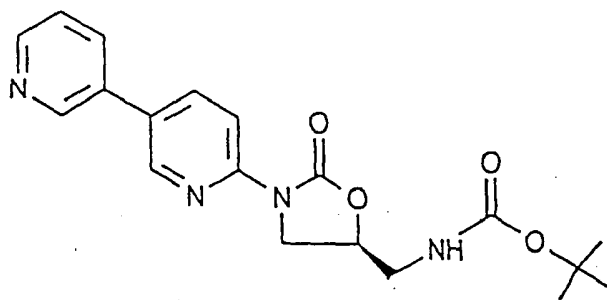
Suspenduje sa 4,7 g (15 mmól) zlučieniny z príkladu XXV v 100 ml dichlórometánu, načo sa pridá 2,2 ml (16 mmól) trietylamínu, pričom vznikne roztok. Tento sa ochladí na teplotu 0 °C a pridá sa 3,5 g (16 mmól) Boc-anhydridu tak, aby teplota neprestúpila 5 °C. Zmes sa mieša potom cez noc pri teplote miestnosti, organická fáza sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustí sa. Získa sa takto 5,4 g (97 % teória) produktu vo forme bielej pevnej látky.

T.t.: 184 °C

R_f = 0,30 (petroléter/etylacetát = 10 : 4).

Príklad XXVII

(5S)-3-(5-[3-pyridyl]-pyridín-2-yl)-5-[(terc.-butoxy)karbonyl]-aminometyl-oxazolidín-2-ón



Pod argónovou atmosférou sa predloží 5,3 g (14,24 mmól) zlučieniny z príkladu XXVI a 2,81 g dietyl-(3-pyridyl)-bóranu v 100 ml absolútneho

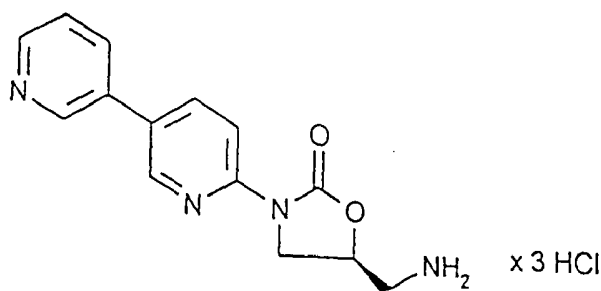
tetrahydrofuránu. Potom sa pridá roztok 0,5 g (0,43 mmól) $(PPh_3)_4Pd$ v 90 ml tetrahydrofuránu a 4,9 ml (9,83 mmól) 2 M roztoku uhličitanu sodného, načo sa vsádzka nechá miešať po dobu 5 dní za varu pod spätným chladičom. Po ochladení sa pridá 10 g kremeliny a zahustí sa. Získaný zvyšok sa nanesie na stípec naplnený silikagelom a eluuje sa etylesterom kyseliny octovej. Získajú sa takto 4 g (76 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny.

T.t.: 163 °C

$R_f = 0,36$ (dichlórmetán/metylalkohol = 100 : 5)

Príklad XXVIII

Trihydrochlorid (5S)-3-(5-[3-pyridyl]-pyridín-2-yl)-5-aminometyl-oxazolidín-2-ónu



3,8 g (10,3 mmól) zlúčeniny z príkladu XXVII sa suspenduje v 25 ml dioxanu, pridá sa 32,1 ml 4 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej v dioxane a reakčná zmes sa nechá miešať cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa zahustí, získaný zvyšok sa rozmieša s dietyléterom, pevná látka sa odsaje cez fritu a premyje sa dietyléterom. Potom sa za vysokého vákuua usuší, pričom sa získa 3,7 g (95 teória) v názve uvedenej zlúčeniny.

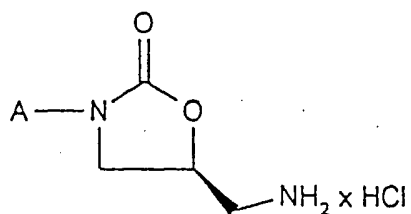
T.t.: > 250 °C

MS (EI): 271 (M^+), 172

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9,35$ (sb, 1H); 8,93 (m, 3H); 8,6 (breit, 3H); 8,42 (dd, $J = 9$, $J = 3$, 1H); 8,24 (d, $J = 9$, 1H); 8,11 (dd, $J = 7,5$, $J = 6,5$, 1H); 6,7 - 5,3 (breit, 2H); 5,06 (m, 1H); 4,38 (tr, $J = 10$, 1H); 4,03 (dd, $J = 10$, $J = 7,5$, 1H); 3,29 (m, 2H).

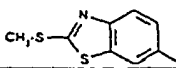
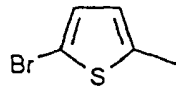
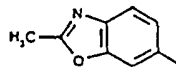
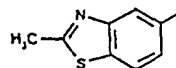
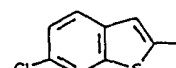
Analogicky ako je popísané v príkladoch XII až XVII sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke II:

Tabuľka II



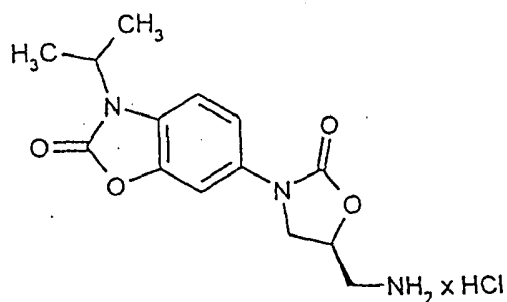
Pr.	A	t.t. (°C)	R _f / rozp. (pomer)	výťažok (%)
XXIX		-	-	95
XXX		-	-	87
XXXI		-	-	94
XXXII		-	-	94
XXXIII		303	0,19, III (9:1)	94
XXXIV		-	0,21, III (9:1)	75
XXXV		273	0,24, III (4:1)	75
XXXVI		259 rozkl.	0,09, III (9:1)	75
XXXVII		264 rozkl.	0,16, III (9:1)	94
XXXVIII		272 · rozkl.	0,13, III (9:1)	61
XXXIX		80	0,12, II (4:1)	87

Tabuľka 2 (pokračovanie)

Pr.	A	t.t. (°C)	R _f / rozp. (pomer)	výtťažok (%)
XL		-	0,27, VI (100:10:4)	26
XLI		258 rozkl.	-	58
XLII		188	0,13, II (1:4)	80
XLIII		-	0,05, II (1:1)	57
XLIV		-	0,5, I (100:3)	79

Príklad XLV

Hydrochlorid (5S)-3-(3-izopropyl-2-benzoxazolinón- 6-yl)-5-yl)-5-aminometyl-2-oxazolidinónu



Analogicky ako je popísané v príklade IV sa z kyseliny 3-benzoyloxy-4-nitrobenzoovej pripraví zodpovedajúci azid (výtťažok kvantitatívny) a analogicky

ako je popísané v príklade V sa z azidu kyseliny 3-benzyloxy-4-nitrobenzoovej pripraví zodpovedajúci butylkarbamát (výťažok: 63 % teória, $R_f = 0,51$ (VII, 95 : 5)).

3-benzyloxy-1-butoxykarbonylamino-4-nitrobenzén sa analogicky ako je popísané v príklade VI nechá zreagovať na zodpovedajúci oxazolidinón (výťažok: 73 % teória, $R_f = 0,24$ (II, 1 : 4)).

Analogicky ako je popísané v príkladoch XXIII až XXVII sa z (5R)-3-(3-benzyloxy-4-nitrofenyl)-5-hydroxymetyl-3-oxazolidinónu pripraví zodpovedajúci amín (výťažok: 92 %, 92 %, príp. 83 %, $R_f = 0,08$ (VIII, 85 : 10 : 5)).

Zmes (5S)-3-(3-benzyloxy-4-nitrofenyl)-5-aminometyl-2-oxazolidinónu (20,6 g, 0,06 mól) a di-terc.-butyldikarbonátu (14,4 g, 0,066 mól) v dichlórmetáne (300 ml) sa mieša po dobu 14 hodín pri teplote 0 °C. Reakčná zmes sa potom zahustí a produkt sa vyzráža petroléterom (výťažok: 25,4 g (95 % teória), $R_f = 0,80$ (I, 10 : 1)).

(5S)-3-(benzyloxy-4-nitrofenyl)-5-(terc.-butoxykarbonylaminoetyl)-2-oxazolidinón (25,3 g, 0,057 mól) v zmesi metylalkoholu a tetrahydrofuránu (2 : 3, 500 ml) sa mieša s paládiom na uhlí (10 %, 0,5 g) po dobu 14 hodín pod vodíkovou atmosférou (0,1 MPa), načo sa od katalyzátora odfiltruje a rozpúšťadla sa odtiahne (výťažok: 18,9 g (kvantitatívne), $R_f = 0,28$ (I, 10 : 1)).

K zmesi (5S)-3-(4-amino-3-hydroxyfenyl)-5-(terc.-butoxykarbonylaminoetyl)-2-oxazolidinónu (18,9 g, 0,058 mól), acetónu (8,6 ml, 0,116 mól) a tetrahydrofuránu (500 ml) sa pri teplote 0 °C pridá 1 M komplex bóran-tetrahydrofuránu (64 ml, 64 mmól) a reakčná zmes sa mieša po dobu ďalších 24 hodín pri teplote miestnosti. Roztok sa potom zmieša s 1 M hydroxidom sodným (58 ml, 58 mmól), vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa vo vákuu odtiahne (výťažok: 16,1 g (kvantitatívny), $R_f = 0,53$ (I, 10 : 1)).

Roztok (5S)-3-(4-izopropylamino-3-hydroxyfenyl)-5-(terc.-butoxykarbonylaminometyl)-2-oxazolidinónu (8,8 g, 24 mmól) a karbonyldiimidazolu (CDI, 4,1 g, 25,2 g) v dimetylformamide (200 ml) sa mieša po dobu 4 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom vleje do ľadovej vody a vytvorená zrazenina sa odsaje (výťažok 9,0 g (96 % teória), $R_f = 0,71$ (l, 10 : 1).

Suspenzia (5S)-3-(izopropyl-2-benzotiazolinón-6-yl)-5-(terc.-butoxykarbonylaminometyl)-2-oxazolidinónu (9,0 g, 23 mmól) a dioxanu (200 ml) sa zmieša so 4 M kyselinou chlorovodíkovou (v dioxane, 72 ml, 287 mmól) a mieša sa po dobu 14 hodín pri teplote miestnosti. Vypadnutá zrazenina sa odsaje, premyje sa dietyléterom (2x) a usuší sa.

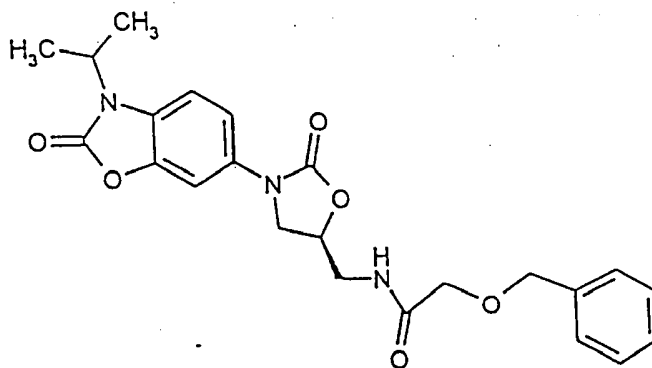
Výťažok: 7,4 g (99 % teória)

MS (Cl, NH₃): m/z = 309 (M-Cl+NH₄⁺)

¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 8,5$ (bs, 3H, NH₃Cl), 7,62 (d, 1H, Ar-H), 7,45 (d, 1H, Ar-H), 7,25 (dd, 1H, Ar-H), 5,00 (m, 1H, 5-H), 4,45 (m, 1H, HCMe₂), 4,31 (t, 1H, 4-H), 3,90 (dd, 1H, 4-H), 3,20 (d, 2H, CH₂N), 1,45 (d, 6H, CH₃).

Príklad XLVI

(5S)-3-(3-izopropyl-2-benzotiazolinón-6-yl)-5-(benzyloxyacetylaminometyl)-2-oxazolidinón



Analogicky ako je popísané v príklade 3 sa zo zodpovedajúceho hydrochloridu (príklad XLV) a benzyloxy- acetylchloridu pripraví v názve uvedená zlúčenina.

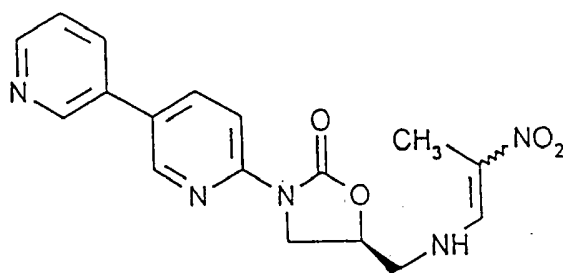
Výt'azok: 93 % teória

$R_f = 0,69$ (I, 10 : 1).

Výrobné príklady

Príklad 1

(5S)-3-(5-[3-pyridyl]-pyridín-2-yl)-5-(2-nitro-prop-1-én-1-yl-aminometyl)-oxazolidín-2-ón



Pod argónovou atmosférou sa rozpustí 100 mg (0,37 mmól) zlúčeniny z príkladu XXVIII (voľná báza, vyrobená rozpustením vo vode, prídavok $\text{NH}_3(\text{aq})$ až pH 11, extrakcia dichlórmetánom, vysušenie síranom horečnatým a zahustenie) v 1 ml dimetylformamidu, pridá sa 200 mg (1,11 mmól) 2-(2-nitroprop-1-én-1-yl-amino)-pyridínu a reakčná zmes sa nechá miešať cez noc. Potom sa zmieša s vodou, extrahuje sa trikrát etylesterom kyseliny octovej; organická fáza sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého. Potom sa zahustí a získaný zvyšok sa čistí pomocou stĺpcovej chromatografie na silikageli (pohyblivá fáza dichlórmetán/metylalkohol = 100 : 5). Získa sa takto 126 mg (96 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny.

T.t.: 207 °C

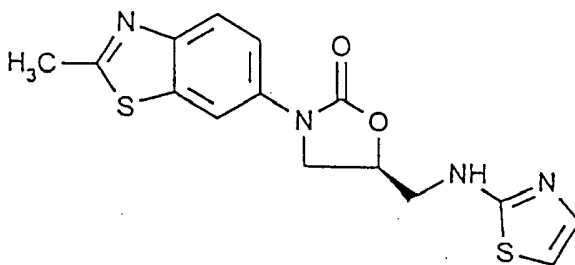
$R_f = 0,57$ (dichlórmetán/metylalkohol = 10 : 1)

MS (DCI): 356 (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,95 (d, J = 2, 1H); 8,79 (d, J = 2, 1H); 8,60 (dd, J = 5, J = 2, 1H); 8,4 - 7,9 und 7,6 - 7,4 (m, insgesamt 6H); 4,9 (m, 1H); 4,3 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,7 (m, 2H); 1,95 und 1,93 (s, insgesamt 3H).

Príklad 2

(5R)-3-(2-metyl-benzo[4,5-d]tiazol-6-yl)-5-(2-tiazolyl-aminometyl)-oxazolidín-2-ón



Pod argónovou atmosférou sa predloží 292 mg (2,92 mmól) 2-aminotiazolu v 5 ml absolútneho tetrahydrofuránu a pri teplote -78 °C sa zmieša s 1,33 ml (2,92 mmól) 2,2 M roztoku n-butyllítia, načo sa mieša po dobu 30 minút pri teplote -78 °C. Potom sa pridá 0,5 g (1,46 mmól) (5R)-3-(2-metylbenzo[4,5-b] tiazol-6-yl)-5-metoxysulfonylmetyl-oxazolidín-2-ónu, rozpustených v 5 ml absolútneho tetrahydrofuránu a reakčná zmes sa mieša po dobu jednu hodinu pri teplote -78 °C, načo sa chladiaci kúpeľ odstráni a zmes sa mieša cez noc. Ďalej sa pridá roztok chloridu amónneho a roztok kyseliny chlorovodíkovej (na pH 3), extrahuje sa chloroformom, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustí sa. Získaný zvyšok sa čistí pomocou stĺpcovej chromatografie na silikageli (pohyblivá fáza dichlórmetán/ metylalkohol = 100 :

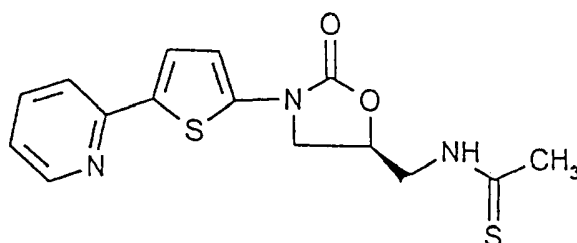
1 až 100 : 3), pričom sa získa 193 mg (38 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny.

T.t.: 207 °C

R_f = 0,47 (dichlórmetán/metylalkohol = 10 : 1)

Príklad 3

(5R)-3-(5-(2-pyridyl)-tién-2-yl)-5-tioacetylamino-metyl-oxazolidín-2-ón



3,48 mg (1 mmól) zlúčeniny z príkladu XXIX sa zmieša so 4 ml tetrahydrofuránu a 0,24 ml (1,7 mmól) trietylamínu a k tejto reakčnej zmesi sa za miešania pridá 152 µl (1,1 mmól) etylesteru kyseliny ditiooctovej a nechá sa po dobu 24 hodín pri teplote miestnosti. Po zahustení sa získaný zvyšok chromatografuje na silikageli za použitia zmesi metylénchloridu a metylalkoholu (100 : 2).

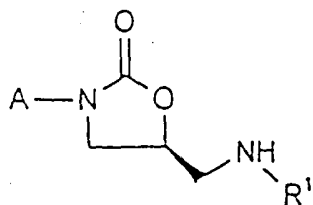
Výťažok: 100 mg (36 % teória)

T.t.: 181 C (rozklad)

¹H-NMR (D₆-DMSO, 300 MHz): δ = 10,37 (br, 1H); 8,47 (d, J = 5 Hz, 1H); 7,75 - 7,88 (m, 2H); 7,62 (d, J = 5 Hz, 1H); 7,2 (m, 1H); 6,58 (d, J = 5 Hz, 1H); 5,03 - 5,13 (m, 1H); 4,21 (dd, J = 10 Hz, 9 Hz, 1H); 3,95 (t, J = 6 Hz, 2H); 3,85 (dd, J = 10 Hz, 6 Hz, 1H); 2,45 (s, 3H).

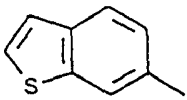
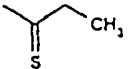
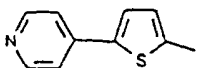
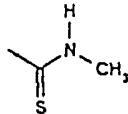
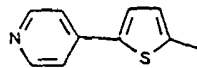
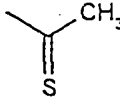
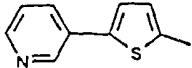
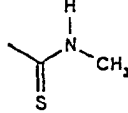
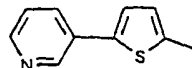
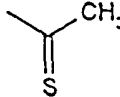
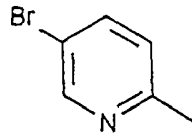
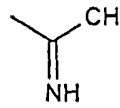
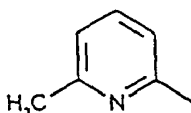
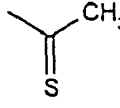
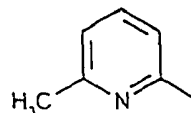
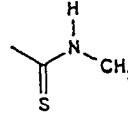
Analogicky ako je popísané v príkladoch 1 až 3 sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 1:

Tabuľka 1

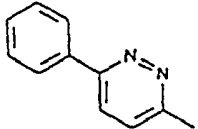
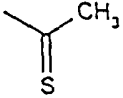
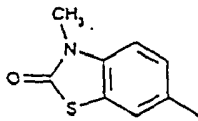
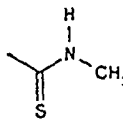
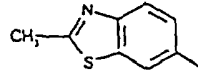
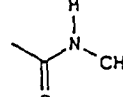
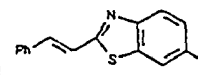
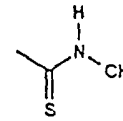
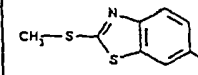
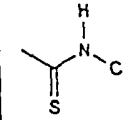
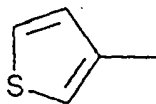
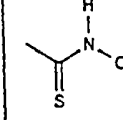
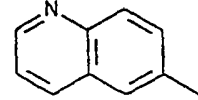
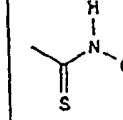
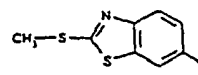
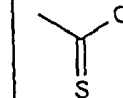


Pr.	A	R ¹	t.t.(°C)	R _r , rozp. (pomer)	výtťažok (%)
4			160 rozkl.	0,23, I (100:5)	50
5			214 rozkl.	0,02, I (100:5)	40
6			127	0,29, I (100:5)	80
7			212 rozkl.		13
8			152	0,32, I (100:5)	79
9			137 rozkl.		25
10			143 rozkl.		99

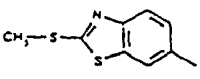
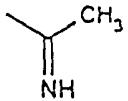
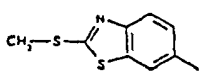
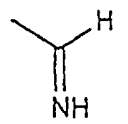
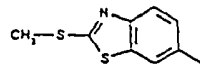
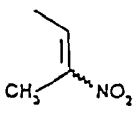
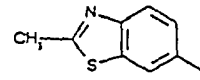
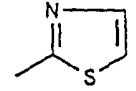
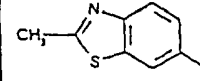
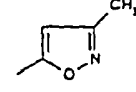
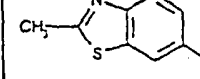
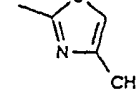
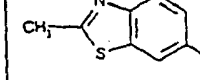
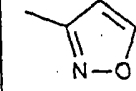
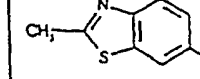
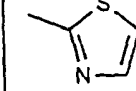
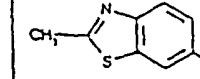
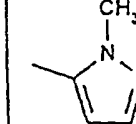
Tabuľka 1 (pokračovanie)

Pr.	A	R ¹	t.t. (°C)	R _f . rozp. (pomer)	výtťažok (%)
11			142 rozkl.	0,48, 1 (100:5)	76
12			153	0,52, 1 (10:1)	24
13			159	0,57, 1 (10:1)	30
14				0,48, 1 (10:1)	5
15			160 rozkl.	0,58, 1 (10:1)	28
16			160	0,11, 1 (85:15)	54
17			-	0,11, 1 (97:3)	58
18			91	0,59, 1 (9:1)	39

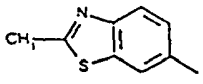
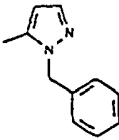
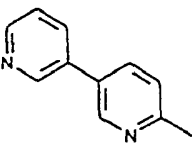
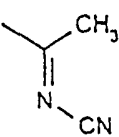
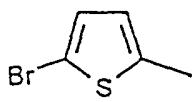
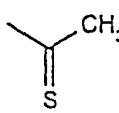
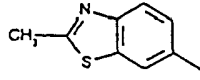
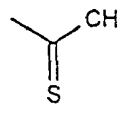
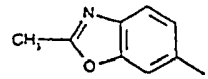
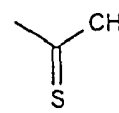
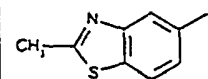
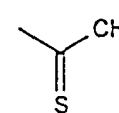
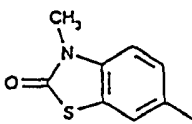
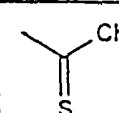
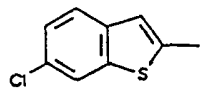
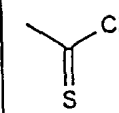
Tabuľka 1 (pokračovanie)

Pr.	A	R ¹	t.t. (°C)	R _r . rozp. (pomer)	výtťažok (%)
19			189	0,53, I (9:1)	48
20			190	0,44, I (9:1)	63
21			160	0,48, I (9:1)	72
22			182	0,12, I (95:5)	75
23			152	0,31, I (9:1)	52
24			77	0,55, I (9:1)	70
25			115	0,51, I (9:1)	71
26			163 rozkl.	0,32, II (100:3)	38

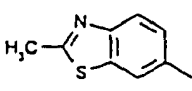
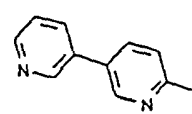
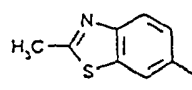
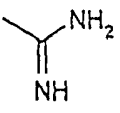
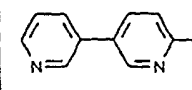
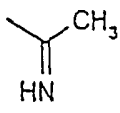
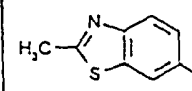
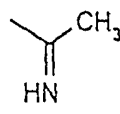
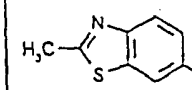
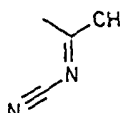
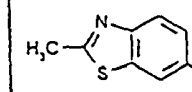
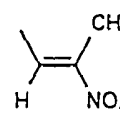
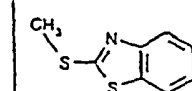
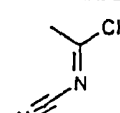
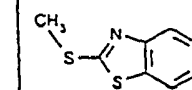
Tabuľka 1 (pokračovanie)

Pr.	A	R ¹	t.t. (°C)	R _f rozp. (pomer)	výťažok (%)
27			184	-	27
28			203	0,08, VI (100:5:2)	32
29			206	0,58 VII (10:1)	68
30			207	0,47, I (10:1)	38
31			211	0,34, I (100:5)	35
32			201	0,49, I (100:5)	29
33			184	0,42, I (100:5)	39
34			223	0,39, I (100:5)	18
35			214	0,29, I (100:5)	25

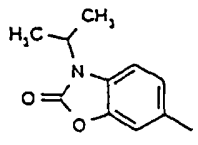
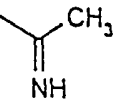
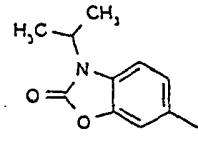
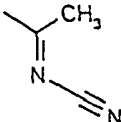
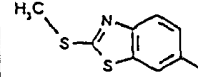
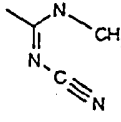
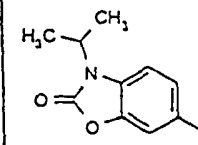
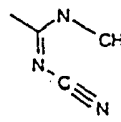
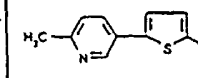
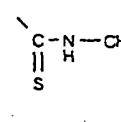
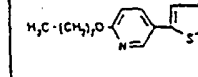
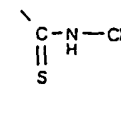
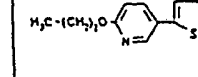
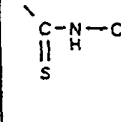
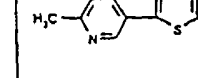
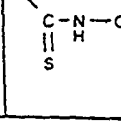
Tabuľka 1 (pokračovanie)

Pr.	A	R ¹	t.t. (°C)	R _f . rozp. (pomer)	výtťažok (%)
36			218	0,39, I (100:5)	39
37			229	0,28, I (100:5)	37
38			133 rozkl.	0,58, I (100:3)	58
39			224		5
40			183		33
41			180 rozkl.	0,31, I (100:3)	45
42			203 rozkl.	0,31, I (100:3)	53
43			176 rozkl.	0,45, I (100:3)	22

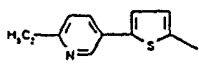
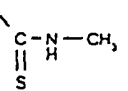
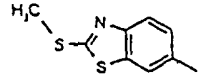
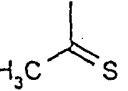
Tabuľka 1 (pokračovanie)

Pr.	A	R ^I	t.t (°C)	R _r . rozp. (pomer)	výtazok (%)
44		CN	-	0,75, I, (10 : 1)	49
45		CN	157	0,50, I, (10 : 1)	36
46			>250	-	50
47			-	0,07, VI, (100:15:6)	39
48			-	0,07, VI, (100:15:6)	28
49			239	0,36, I, (10 : 1)	31
50			193	0,48, I, (10 : 1)	67
51			233	0,34, I, (100 : 5)	36
52		CN	137	0,51, I, (10 : 1)	38

Tabuľka 1 (pokračovanie)

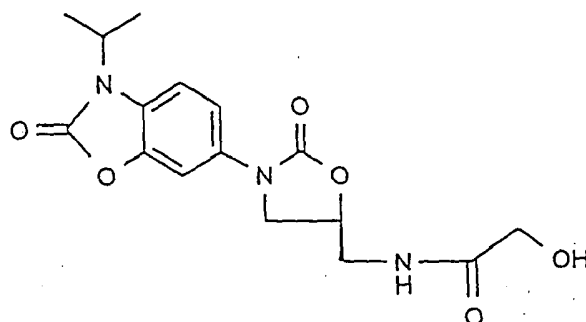
Pr.	A	R ¹	t.t.(°C)	R _f rozp. (pomer)	výtťažok (%)
53			208	0,4, I, (7 : 3)	51
54			>250	0,53, I, (10 : 1)	16
55			185	0,51, I, (10 : 1)	51
56			233	0,43, I, (10 : 1)	78
57			180 rozkl.	0,32, I, (10 : 1)	11
58			148 rozkl.	0,69, I, (10 : 1)	64
59			149 rozkl.	0,54, I, (10 : 1)	44
60			186 rozkl.	0,52, I, (10 : 1)	40

Tabuľka 1 (pokračovanie)

Pr.	A	R ¹	t.t.(°C)	R _f . rozp. (pomer)	výtťažok (%)
61			135 rozkl.	0,67, 1, (100 : 5)	16
62			-	0,46, 1, (100 : 5)	32

Príklad 63

(5S)-3-(3-izopropyl-2-benzoxazolinón-6-yl)-5-hydroxy-
acetylamino-metyl-2-oxazolidinón



390 mg (0,89 mmól) zlučieniny z príkladu XLVI v 10 ml tetrahydrofuránu a 10 ml etylesteru kyseliny octovej sa s 30 mg Pd(OH)₂ (5 %) mieša pod vodíkovou atmosférou za tlaku vodíka 0,3 MPa. Potom sa katalyzátor odfiltruje, získaný zvyšok sa premyje tetrahydrofuránom, filtrát sa zahustí a rozmieša sa s

dichlórmetánom. Získa sa takto 36 mg (11 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bielej pevnej látky.

Výťažok: 11 % teória

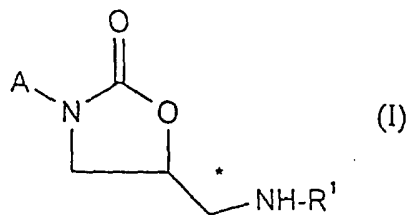
$R_f = 0,23$ (l, 10 : 1)

MS (CI): 367 ($M + NH_4^+$)

1H -NMR (200 MHz, $[D_6]DMSO$): $\delta = 8,05$ (bt, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 5,60 (t, 1H, OH), 4,75 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,50 (m, 2H), 1,50 (d, 6H).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I



v ktorom

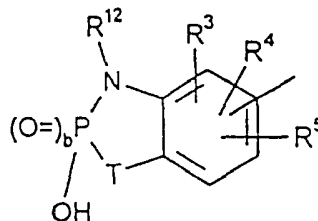
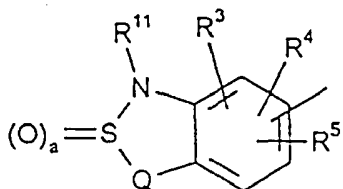
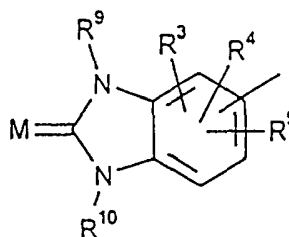
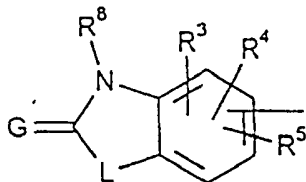
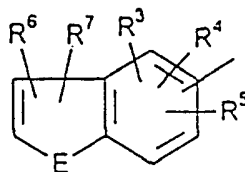
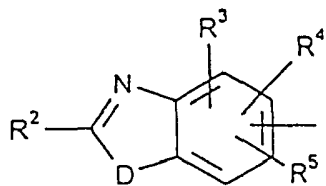
A znamená cez uhlíkový atóm priamo viazaný päťčlenný aromatický heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a/alebo kyslík, ktorý môže mať anelovaný benzénový alebo naftylový kruh,

cez uhlíkový atóm priamo viazaný šesťčlenný aromatický heterocyklus s aspoň jedným dusíkovým atómom,

alebo cez uhlíkový atóm priamo viazaný, šesťčlenný bicyklický alebo tricyklický aromatický zvyšok s aspoň jedným dusík obsahujúcim kruhom, alebo β -kربولín-3-ylový zvyšok alebo cez šesťčlenný kruh priamo viazaný imidazolínový zvyšok,

pričom cyklény sú prípadne substituované až trikrát rovnako alebo rôzne karboxyskupinou, atómom halogénu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkyltio- alebo acylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkenylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami, ktoré samotné môžu byť substituované fenylovou skupinou a/alebo sú cyklény

prípadne substituované pyridylovou skupinou, ktorá samotná môže byť substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkoxylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami, alebo znamená zvyšky vzorcov



v ktorých

R^3, R^4, R^5, R^6 a R^7 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, karboxyskupinu, atóm halogénu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo skupinu vzorca $-CO-NR^{13}R^{14}$,

pričom

R¹³ a R¹⁴ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

R², R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, cykloalkylkarbonylovú alebo cykloalkylovú skupinu so vždy 3 až 6 uhlíkovými atómami v cykloalkyle, priamu alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú alebo alkyltio-skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 10 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná kyanoskupinou, trifluórmetylovou skupinou, atómom halogénu, fenylovou skupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxykarbonylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami, cykloalkylovou skupinou s 3 až 6 uhlíkovými atómami a/alebo skupinami vzorca $-(CO)_c-NR^{15}R^{16}$, $R^{17}-N-SO_2-R^{18}$, $R^{19}R^{20}-N-SO_2-$ alebo $R^{21}-S(O)_d$,

pričom

c znamená číslo 0 alebo 1,

R¹⁵, R¹⁶ a R¹⁷ majú význam uvedený vyššie pre R¹³ a R¹⁴ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne, alebo spoločne s dusíkovým atómom tvoria päťčlenný až šesťčlenný nasýtený heterocyklus s prípadne ďalším heteroatómom zo skupiny zahrňujúcej dusík, síru a/alebo kyslík, ktorý sám môže byť, prípadne tiež na ďalšom dusíkovom atóme, substituovaný priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo acylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atómami,

R¹⁹ a R²⁰ majú význam uvedený vyššie pre R¹³ a R¹⁴ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

d znamená číslo 0, 1 alebo 2 a

R¹⁸ a R²¹ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, benzylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu,

alebo

priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná trifluórmetylovou skupinou, trichlórmetylovou skupinou alebo skupinou vzorca -OR²², pričom

R²² znamená vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná arylovou skupinou s až 10 uhlíkovými atómami,

alebo

skupiny vzorca $-(CO)_e-NR^{23}R^{24}$, $-NR^{25}-SO_2R^{26}$, $R^{27}R^{28}$ -NSO₂- alebo R²⁹S(O)_f,

pričom

e má význam uvedený vyššie pre c a je s ním rovnaké alebo rôzne,

R²³, R²⁴ a R²⁵ majú významy uvedené vyššie pre R¹⁵, R¹⁶ a R¹⁷ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R²⁷ a R²⁸ majú významy uvedené vyššie pre R¹³ a R¹⁴ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

f má význam uvedený vyššie pre d a je s ním rovnaké alebo rôzne a

R²⁶ a R²⁹ majú významy uvedené vyššie pre R¹⁸ a R²¹ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

D znamená kyslíkový atóm alebo zvyšok vzorca -S(O)_g,

pričom

g znamená číslo 0, 1 alebo 2,

E a L sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú kyslíkový atóm alebo atóm síry,

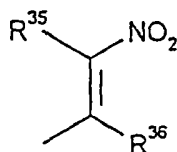
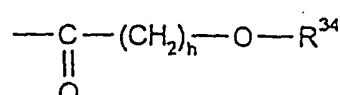
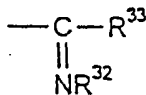
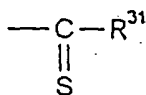
G, M, T a Q sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú kyslíkový atóm, atóm síry alebo skupinu vzorca -NR³⁰,

pričom

R³⁰ znamená vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami a

a a b sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú číslo 1 alebo 2 a

R¹ znamená zvyšky vzorcov



v ktorých

R31 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 7 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo skupinu vzorca -NR³⁸R³⁹,

pričom

R³⁸ a R³⁹ majú významy uvedené vyššie pre R¹³ a R¹⁴ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R32 znamená vodíkový atóm, kyanoskupinu, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 7 uhlíkovými atómami,

R33 znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 7 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami alebo skupinu vzorca -NR⁴⁰R⁴¹,

pričom

R⁴⁰ a R⁴¹ majú významy uvedené vyššie pre R¹³ a R¹⁴ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

h znamená číslo 1, 2, 3 alebo 4,

R34 znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu a

R³⁵ a R³⁶ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami,

alebo

R¹ znamená kyanoskupinu alebo päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený, parciálny nenasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a/alebo kyslík, ktorý je prípadne, tiež cez N-funkciu, až dvakrát rovnako alebo rôzne substituovaný benzylovou skupinou, atómom halogénu alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 5 uhlíkovými atómami,

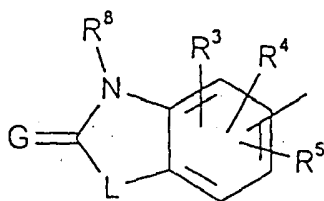
a ich stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a soli.

2. Substituované oxazolidinóny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I

v ktorom

A znamená cez uhlíkový atóm viazanú chinolylovú skupinu, benzotiofenylovú skupinu, benzotiazolylovú skupinu, benzoxazolylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyridazylovú skupinu alebo tienylovú skupinu, ktoré sú prípadne až trikrát rovnako alebo rôzne substituované atómom fluóru, chlóru alebo brómu, fenylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkyltio-skupinou s až 4 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkenylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá samotná môže byť substituovaná fenylovou skupinou a/alebo sú substituované pyridylovou skupinou, ktorá samotná môže byť substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkoxylovou skupinou so vždy až 5 uhlíkovými atómami,

alebo znamená zvyšok vzorca



pričom

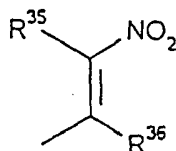
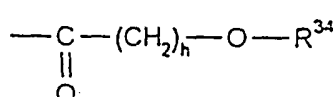
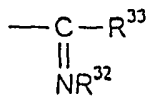
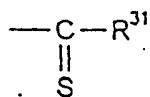
G znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

L znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

R⁸ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkyltio-skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami a

R³, R⁴ a R⁵ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo atóm fluóru, chlóru alebo brómu a

R¹ znamená zvyšky vzorcov



v ktorých

R³¹ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami, cyklopropylovú skupinu cyklobutylovú

skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo skupinu vzorca $-NR^{38}R^{39}$,

pričom

R^{38} a R^{39} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

R^{32} znamená vodíkový atóm, kyanoskupinu, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami,

R^{33} znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu alebo skupinu vzorca $-NR^{40}R^{41}$,

pričom

R^{40} a R^{41} majú významy uvedené vyššie pre R^{38} a R^{39} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

h znamená číslo 1, 2, 3 alebo 4,

R^{34} znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu a

R^{35} a R^{36} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami,

alebo

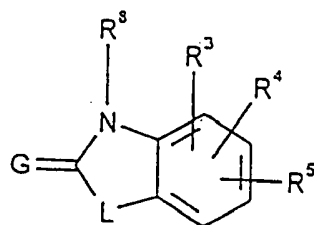
R¹ znamená kyanoskupinu alebo tienylovú, oxazolylovú, tiazolylovú, izoxazolylovú alebo pyrazolylovú skupinu, ktoré sú prípadne, tiež cez N-funkciu, až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované benzylovou skupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atómami,

a ich stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a soli.

3. Substituované oxazolidinóny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom

A znamená cez uhlíkový atóm viazanú chinolylovú skupinu, benzotiofenylovú skupinu, benzotiazolylovú skupinu, benzoxazolylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyridazylovú skupinu alebo tienylovú skupinu, ktoré sú prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované atómom fluóru, chlóru alebo brómu, fenylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkyltio-skupinou s až 3 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkenylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atómami, ktorá samotná môže byť substituovaná fenylovou skupinou a/alebo sú substituované pyridylovou skupinou, ktorá samotná môže byť substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkoxylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami,

alebo znamená zvyšok vzorca



pričom

G znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

cyklohexylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami,

R³³ znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu alebo skupinu vzorca - NR⁴⁰R⁴¹,

pričom

R⁴⁰ a R⁴¹ majú významy uvedené vyššie pre R³⁸ a R³⁹ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

h znamená číslo 1, 2, 3 alebo 4,

R³⁴ znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu a

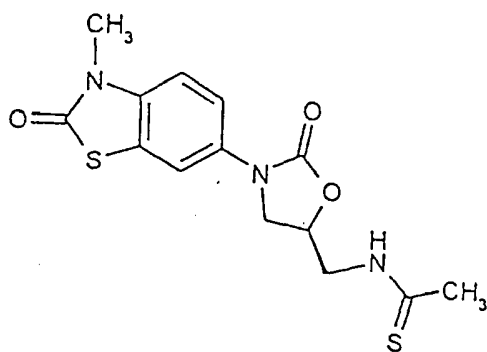
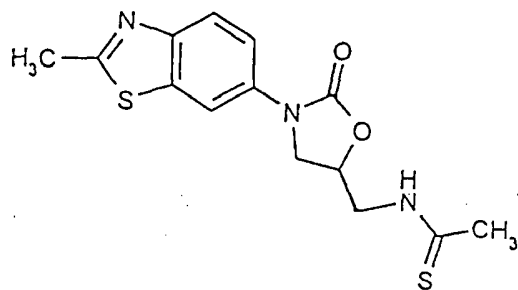
R³⁵ a R³⁶ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami,

alebo

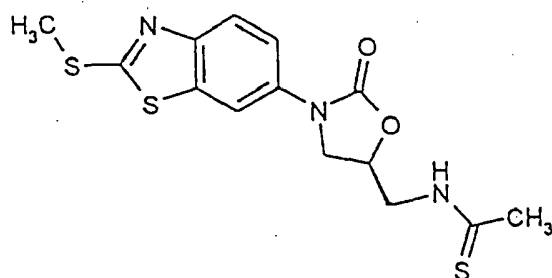
R¹ znamená kyanoskupinu alebo tienylovú, tiazolylovú, izoxazolylovú alebo pyrazolylovú skupinu, ktoré sú prípadne, tiež cez N-funkciu, až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované benzylovou skupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atómami,

a ich stereoizoméry, zmesi stereoizomérov a soli.

4. Substituované oxazolidinóny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, zvolené zo skupiny zahrňujúcej

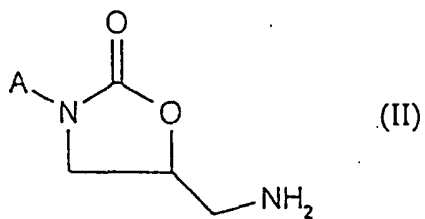


a



5. Spôsob výroby substituovaných oxazolidinónov všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že

(A) nechajú reagovať zlučieniny všeobecného vzorca II



v ktorom má A vyššie uvedený význam,

so zlúčeninami všeobecného vzorca III

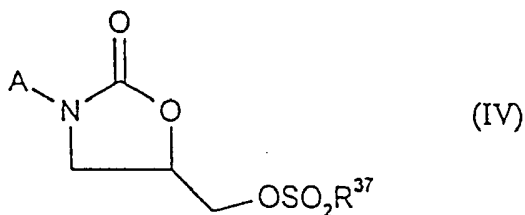


v ktorom má R^1 vyššie uvedený význam, a

Y znamená v závislosti od R^1 vodíkový atóm, atóm halogénu alebo priamu alebo rozvetvenú alkoxykupinu alebo oxyalkoxykarbonylovú skupinu so vždy 1 až 4 uhlíkovými atómami,

alebo sa

(B) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca IV



v ktorom má A vyššie uvedený význam a

R^{37} znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

so zlúčeninami všeobecného vzorca V



v ktorom

$R^{1'}$ znamená heterocyklus, uvedený vo význame substituentu R^1 ,

alebo s etyldioacetátom v inertných rozpúšťadlách, prípadne za prítomnosti bázy,

a v prípade S-oxidov sa vykoná oxidácia pomocou známych metód,

a prípadne sa ďalšie substituenty alebo už prítomné funkčné skupiny pomocou známych metód, ako je napríklad alkylácia, redox reakcia, substitučná reakcia a/alebo zmydelnenie alebo zavedenie alebo odštiepenie ochranných skupín, zavedú, prípadne derivatizujú,

prípadne sa získané zlúčeniny prevedú pomocou známych metód na soli alebo sa tieto zlúčeniny zo svojich solí uvoľnia

a prípadne sa oddeľujú stereoizoméry pomocou bežných metód.

6. Substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 pre použitie na potláčanie chorôb.

7. Použitie substituovaných oxazolidinónov všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liekov.

8. Lieky obsahujúce substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I podľa nároku 1.