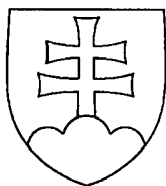


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

500-96

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶ :

C 07D 417/04,
A 61K 31/425,
C 07D 413/04,
C 07D 263/58,
C 07D 419/04,
C 07F 9/6584,
C 07F 9/6558,
C 07D 417/14,
C 07D 413/06

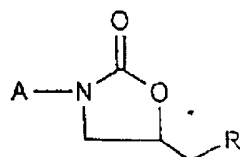
- (22) Dátum podania: 19.04.96
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 19514769.3,
19544106.0
(32) Dátum priority: 21.04.95, 27.11.95
(33) Krajina priority: DE, DE
(40) Dátum zverejnenia: 07.05.97
(86) Číslo PCT:

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

(72) Pôvodca vynálezu: Stolle Andreas, Dr., Wuppertal, DE;
Häbich Dieter, Dr., Wuppertal, DE;
Bartel Stephan, Dr., Bergisch Gladbach, DE;
Riedl Bernd, Dr., Wuppertal, DE;
Ruppelt Martin, Dr., Wuppertal, DE;
Wild Hanno, Dr., Orange, CT, US;
Endermann Rainer, Wuppertal, DE;
Bremm Klaus-Dieter, Recklinghausen, DE;
Kroll Hein-Peter, Dr., Wuppertal, DE;
Labischinski Harald, prof., Dr., Wuppertal, DE;
Schaller Klaus, Dr., Wuppertal, DE;
Werling Hans-Otto, Dr., Wuppertal, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Heteroatóm obsahujúce benzocyklopentánnoxazolidinóny, spôsob ich výroby, ich použitie a farmaceutický prostriedok tieto látky obsahujúci**

(57) Anotácia:
Sú opísané heteroatóm obsahujúce benzocyklopentánnoxazolidinóny všeobecného vzorca (I), v ktorom substituenty majú významy uvedené v opisnej časti, spôsob ich výroby a ich použitie ako liečiv, obzvlášť ako antibakteriálnych liečiv.



(I)

HETEROATÓM OBSAHUJÚCE BENZOCYKLOPENTÁNOXAZOLIDINÓNY, SPÔSOB
ICH VÝROBY, ICH POUŽITIE A FARMACEUTICKÝ PROSTRIEDOK
TIETO LÁTKY OBSAHUJÚCI

Oblasť techniky

Vynález sa týka heteroatóm obsahujúcich benzocyklopentán-oxazolidinónov, spôsobu ich výroby a ich použitia ako liečiv, najmä ako antibakteriálnych liečiv.

Doterajší stav techniky

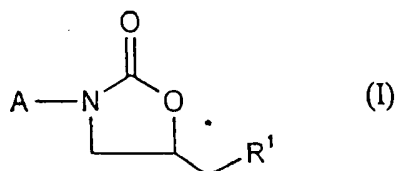
Z publikácií US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, US 4 801 600, US 4 921 869, US 4 965 268, EP 312 000 a C.H. Park a kol., J. Med. Chem. 35, 1156 (1962) sú známe N-aryloxazolidinóny s antibakteriálnymi účinkami.

Okrem toho sú známe 3-(dusík-substituovaný)fenyl-5-β-amidometyloxazolidín-2-óny z EP-A1-609 905.

Ďalej sú v PCT-A-93 08 179 popísané deriváty oxazolidinónu s inhibičným účinkom na monoaminoxidázu.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu sú heteroatóm obsahujúce benzocyklopentánoxazolidinóny všeobecného vzorca I



v ktorom

R¹ znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca

$-\text{OR}^2$, $\text{O}-\text{SO}_2\text{R}^3$ alebo $-\text{NR}^4\text{R}^5$,

pričom

R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami alebo ochrannú skupinu hydroxyskupiny,

R^3 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami a

R^4 a R^5 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkoxylovú skupinu so vždy až 8 uhlíkovými atómami alebo ochrannú skupinu aminoskupiny,

alebo

R^4 a R^5 znamenajú skupinu vzorca $-\text{CO}-\text{R}^6$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)(\text{OR}^8)$ alebo $-\text{SO}_2-\text{R}^9$,

pričom

R^6 znamená cykloalkylovú alebo halogénom substituovanú cykloalkylovú skupinu so vždy 3 až 6 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, benzyloxyskupinu alebo vodíkový atóm, alebo

R^6 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu so vždy až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované kyanoskupinou, atómom halogénu alebo trifluórmetylovou skupinou, alebo

priamou alebo rozvetvenou tioalkylovou alebo acylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami,

alebo

skupinu vzorca $-NR^{10}R^{11}$,

pričom

R^{10} a R^{11} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami,

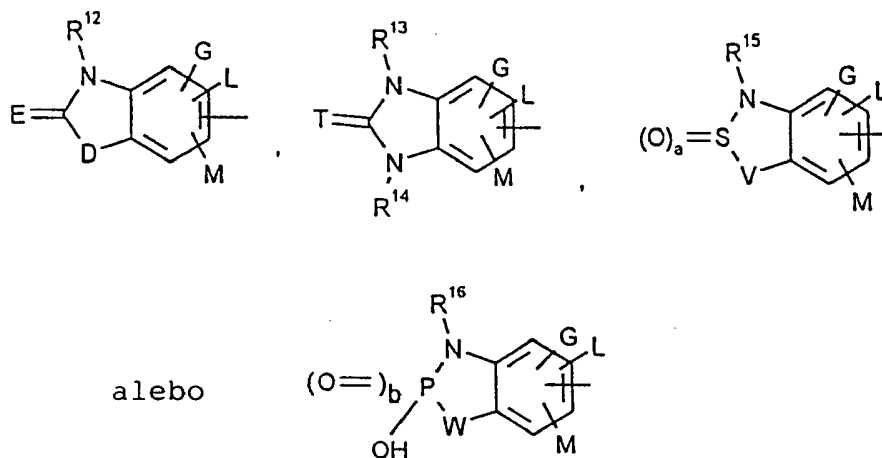
alebo

päťčlenný aromatický heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a/alebo kyslík, ktorý je prípadne substituovaný priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atómami,

R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami a

R^9 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

A znamená zvyšok vzorca



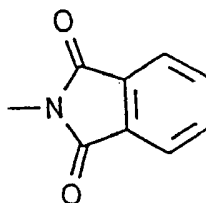
pričom

G, L a M 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 $\text{-CO-NR}^{17}\text{R}^{18}$,

pričom

R^{17} a R^{18} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

R^{12} znamená vodíkový atóm, cykloalkylkarbonylovú alebo cykloalkylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami, priamu alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu so vždy až 10 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované kyanoskupinou, azidovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, pyridylovou skupinou, atómom halogénu, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, priamu alebo rozvetvenou alkoxykarbonylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami, benzyloxykarbonylovou skupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami, cykloalkylovou skupinou s 3 až 6 uhlíkovými atómami a/alebo skupinou vzorca $\text{-(CO)}_c\text{-NR}^{19}\text{R}^{20}$, $\text{R}^{21}\text{-N-SO}_2\text{-R}^{22}$, $\text{R}^{23}\text{R}^{24}\text{-N-SO}_2\text{-}$, $\text{R}^{25}\text{-S(O)}_d\text{-}$ alebo



pričom

c znamená číslo 0 alebo 1,

R^{19} , R^{20} a R^{21} majú význam uvedený vyššie pre R^{17} a R^{18} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne, alebo tvoria spoločne s dusíkovým atómom päťčlenný až šesťčlenný nasýtený heterocyklus s prípadne ďalším heteroatómom zo skupiny zahrňujúcej dusík, síru a/alebo kyslík, ktorý sám môže byť prípadne na ďalšom dusíkovom atóme substituovaný priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo acylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atómami,

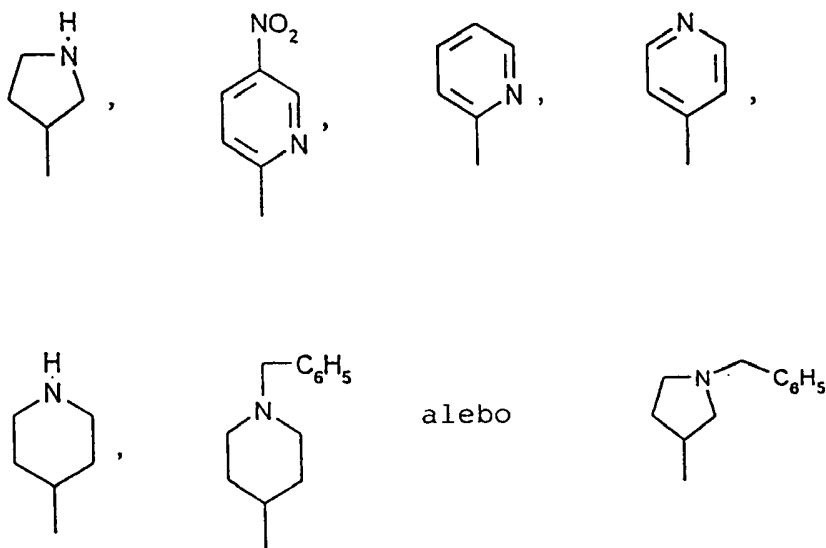
R^{23} a R^{24} majú význam uvedený vyššie pre R^{17} a R^{18} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

d znamená číslo 0, 1 alebo 2,

R^{24} a R^{25} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, benzylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu,

alebo

R^{12} znamená zvyšok vzorca



alebo znamená skupinu vzorca -COCCl_3 , alebo priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná trifluórmetylovou skupinou, trichlórmetylovou skupinou alebo skupinou vzorca -OR^{26} , pričom

R^{26} 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

znamená skupinu vzorca $\text{-(CO)}_e\text{-NR}^{27}\text{R}^{28}$, $\text{-NR}^{29}\text{-SO}_2\text{R}^{30}$, $\text{R}^{31}\text{R}^{32}\text{-N-SO}_2$ alebo $\text{R}^{33}\text{-S(O)}_f$, pričom

e má význam uvedený vyššie pre c a je s ním rovnaký alebo rozdielny,

R^{27} , R^{28} a R^{29} majú významy uvedené vyššie pre R^{19} , R^{20} a R^{21} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R^{31} a R^{32} majú významy uvedené vyššie pre R^{17} a R^{18} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

f má význam uvedený vyššie pre d a je s ním rovnaký alebo rozdielny, a

R^{30} a R^{33} majú významy uvedené vyššie pre R^{22} a R^{25} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

D znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

E znamená kyslíkový atóm, atóm síry alebo skupinu vzorca NH,

T znamená kyslíkový atóm alebo skupinu NH a

R^{13} a R^{14} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} a sú s ním rovnaké

alebo rôzne,

alebo

T znamená atóm síry,

s tým opatrením, že R^{13} a R^{14} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} , ale neznamenajú vodíkový atóm,

alebo v prípade, že R^{12} , R^{13} a R^{14} neznamenajú vodíkový atóm, E a/alebo T znamenajú skupinu NR^{34} , pričom

R^{34} má s výnimkou vodíka význam uvedený vyššie pre R^{12} a je s ním rovnaký alebo rozdielny, alebo

R^{34} znamená kyanoskupinu alebo skupinu vzorca $-CO_2R^{35}$, pričom

R^{35} znamená benzylovú alebo fenylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované nitroskupinou alebo atómom halogénu,

V a W majú význam uvedený vyššie pre D alebo vyššie uvedené skupiny $N-R^{14}$ a je s nimi rovnaký alebo rôzny,

a znamená číslo 1 alebo 2,

b znamená číslo 0 alebo 1 a

R^{15} a R^{16} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

a ich tautomérne formy, izoméry a soli.

Tautoméria zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa týka v závislosti od vyššie uvedených definícií substituentov E, T, R^{12} , R^{13} a R^{14} , možnosti presunutia exocyklických dvojitéch väzieb do päťčlenného heterocyklu.

Fyziologicky neškodné soli heteroatóm obsahujúcich benzocyklopentánnoxazolidinónov 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 vinnou, kyselinou citrónovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou alebo kyselinou benzoovou.

Ako soli možno 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, hlavne alkyljodidy 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 pyrrolidinylová skupina. Obzvlášť výhodná je piperidylová skupina, morfolinylová skupina a pyrrolidinylová 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 alebo 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 patria 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, ftalimid skupina, izo-

valeroylová skupina, benzyloxymetylová 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, ktoré sa môžu pomocou známych spôsobov rozdeliť na stereoizomérne jednotné súčasti.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

R^1 znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca $-OR^2$, $O-SO_2R^3$ alebo $-NR^4R^5$,

pričom

R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami,

R^3 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu a

R^4 a R^5 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkoxylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami, terc.-butoxykarbonylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

alebo

R^4 a R^5 znamenajú skupinu vzorca $-CO-R^6$, $P(O)(OR^7)(OR^8)$ alebo $-SO_2-R^9$,

pričom

R⁶ znamená cyklopropylovú skupinu, fluórom substituovanú cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, benzyloxyskupinu alebo vodíkový atóm, alebo

R⁶ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované kyanoskupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu alebo trifluórmetylovou skupinou,

alebo

priamou alebo rozvetvenou tioalkylovou alebo acylovou skupinou so vždy až 5 uhlíkovými atómami,

alebo skupinu vzorca -NR¹⁰R¹¹,

pričom

R¹⁰ a R¹¹ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami,

alebo

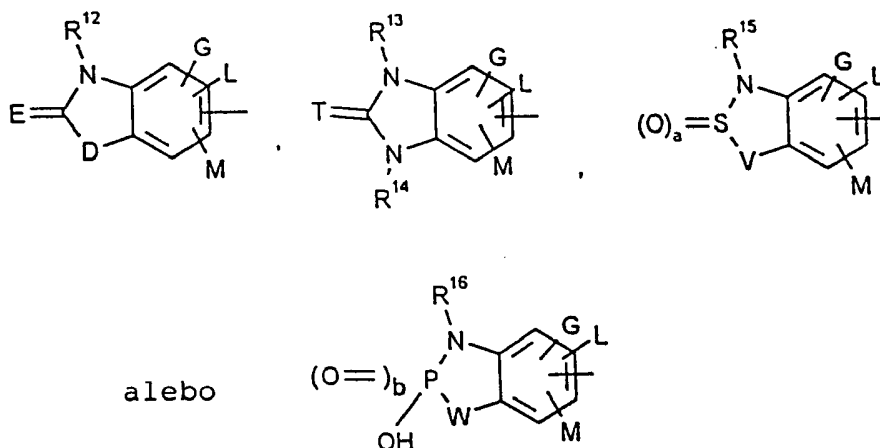
izoxazolylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu, pyrylovú skupinu, oxazolylovú skupinu alebo imidazolylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované metylovou skupinou,

R⁷ a R⁸ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami a

R⁹ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až

3 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

A znamená zvyšok vzorca



alebo

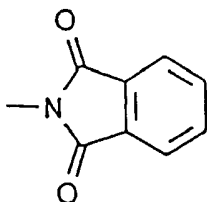
pričom

G, L a M sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, karboxyskupinu, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinu -CO-NR¹⁷R¹⁸,
pričom

R¹⁷ a R¹⁸ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

R¹² znamená vodíkový atóm, cyklopropylkarbonylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu alebo cyklohexylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú

skupinu so vždy až 9 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované kyanoskupinou, azidovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, pyridylovou skupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, fenylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxykarbonylovou skupinou s až 5 uhlíkovými atómami, benzyloxykarbonylovou skupinou, naftylovou skupinou, cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou a/alebo skupinou vzorca $-(CO)_c-NR^{19}R^{20}$, $R^{21}-N-SO_2-R^{22}$, $R^{23}R^{24}-N-SO_2-$, $R^{25}-S(O)_d-$ alebo



pričom

c znamená číslo 0 alebo 1,

R^{19} , R^{20} a R^{21} majú význam uvedený vyššie pre R^{17} a R^{18} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne, alebo tvoria spoločne s dusíkovým atómom morfolinylový, pyrrolidinylový, piperazinylový alebo piperidylový kruh, ktoré samotné môžu byť prípadne na voľnej dusíkovej funkcii substituované metylovou, etylovou alebo acetylovou skupinou,

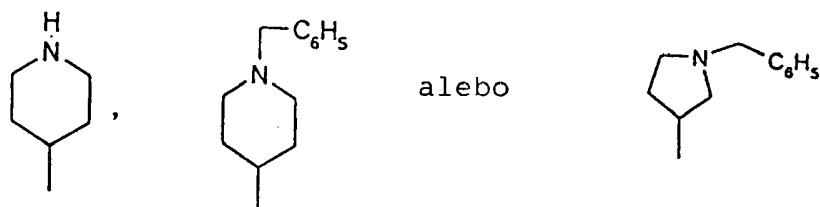
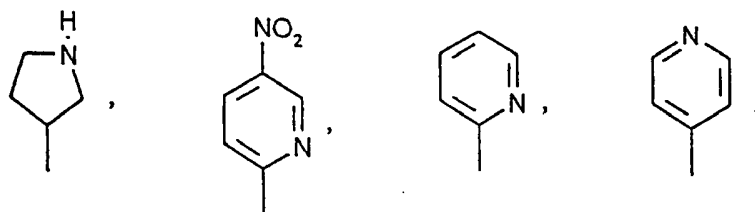
R^{23} a R^{24} majú význam uvedený vyššie pre R^{17} a R^{18} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

d znamená číslo 0, 1 alebo 2,

R^{24} a R^{25} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami, benzylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu,

alebo

R^{12} znamená zvyšok vzorca



alebo

alebo znamená skupinu vzorca $-\text{COCCl}_3$, alebo priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná trifluórmetylovou skupinou, trichlórmetyllovou skupinou alebo skupinou vzorca $-\text{OR}^{26}$, pričom

R^{26} znamená vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou alebo naftylovou skupinou,

alebo

znamená skupinu vzorca $-(\text{CO})_e-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{29}-\text{SO}_2\text{R}^{30}$, $\text{R}^{31}\text{R}^{32}-\text{N}-\text{SO}_2$ alebo $\text{R}^{33}-\text{S}(\text{O})_f$, pričom

e má význam uvedený vyššie pre c a je s ním rovnaký alebo rozdielny,

R^{27} , R^{28} a R^{29} majú významy uvedené vyššie pre R^{19} , R^{20} a R^{21} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R^{31} a R^{32} majú významy uvedené vyššie pre R^{17} a R^{18} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

f má význam uvedený vyššie pre d a je s ním rovnaký alebo rozdielny, a

R^{30} a R^{33} majú významy uvedené vyššie pre R^{22} a R^{25} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

D znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

E znamená kyslíkový atóm, atóm síry alebo skupinu vzorca NH,

T znamená kyslíkový atóm alebo skupinu NH a

R^{13} a R^{14} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

alebo

T znamená atóm síry,

s tým opatrením, že R^{13} a R^{14} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} , ale neznamenajú vodíkový atóm,

alebo v prípade, že R^{12} , R^{13} a R^{14} neznamenajú vodíkový atóm, E a/alebo T znamenajú skupinu NR^{34} , pričom

R^{34} má s výnimkou vodíka význam uvedený vyššie pre R^{12} a je s ním rovnaký alebo rozdielny, alebo

R^{34} znamená kyanoskupinu alebo skupinu vzorca $-CO_2R^{35}$, pričom

R^{35} znamená benzylovú alebo fenylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované nitroskupinou alebo atómom

fluóru, chlóru alebo brómu,

V a W majú význam uvedený vyššie pre D alebo vyššie uvedené skupiny $N-R^{14}$ a je s nimi rovnaký alebo rôzny,

a znamená číslo 1 alebo 2,

b znamená číslo 0 alebo 1 a

R^{15} a R^{16} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

a ich tautomérne formy a soli.

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

R^1 znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca $-OR^2$, $O-SO_2R^3$ alebo $-NR^4R^5$,
pričom

R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami,

R^3 znamená metylovú skupinu, etylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu a

R^4 a R^5 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkoxylovú skupinu so vždy až 5 uhlíkovými atómami, terc.-butoxykarbonylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

alebo

R^4 a R^5 znamenajú skupinu vzorca $-CO-R^6$, $P(O)(OR^7)(OR^8)$

alebo $-\text{SO}_2-\text{R}^9$,

pričom

R^6 znamená cyklopropylovú skupinu, fluórom substituovanú cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, benzyloxyskupinu alebo vodíkový atóm, alebo

R^6 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu so vždy až 5 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované kyanoskupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu alebo trifluórmetylovou skupinou, alebo

priamou alebo rozvetvenou tioalkylovou alebo acylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami, alebo

skupinu vzorca $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

pričom

R^{10} a R^{11} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami,

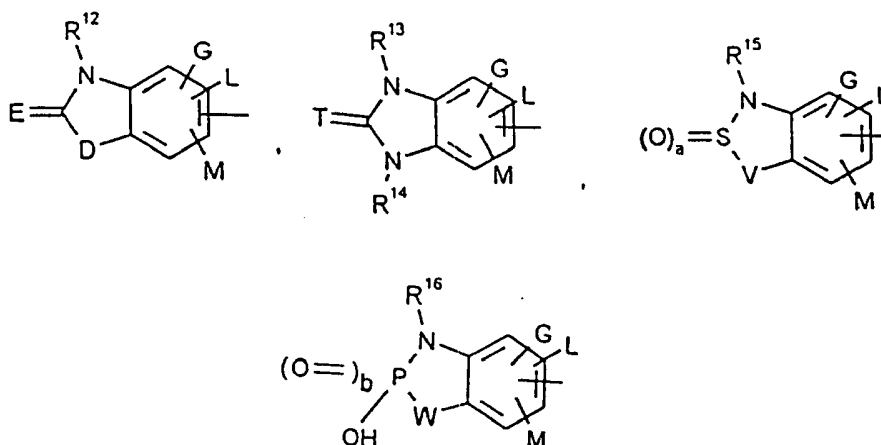
alebo

izoxazolylovú skupinu, furylovú skupinu, oxazolylovú skupinu alebo imidazolylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované metylovou skupinou,

R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu a

R^9 znamená metylovú skupinu alebo fenylovú skupinu,

A znamená zvyšok vzorca

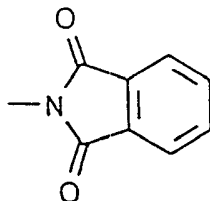


pričom

G, L a M sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, karboxyskupinu, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo skupinu $-CO-NH_2$,

R^{12} znamená vodíkový atóm, cyklopropylkarbonylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu alebo cyklohexylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu so vždy až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované kyanoskupinou, azidovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, pyridylovou skupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, fenylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxykarbonylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, benzyloxykarbonylovou skupinou, cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou,

cyklohexylovou skupinou a/alebo skupinou vzorca
 $-(CO)_c-NR^{19}R^{20}$, $R^{21}-N-SO_2-R^{22}$, $R^{23}R^{24}-N-SO_2-$,
 $R^{25}-S(O)_d-$ alebo



pričom

c znamená číslo 0 alebo 1,

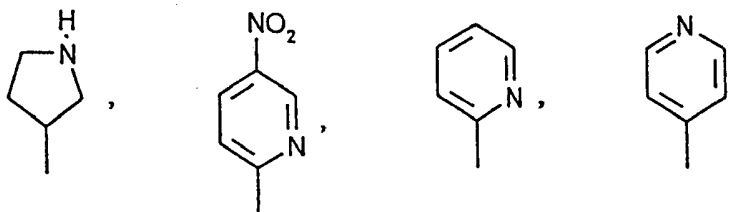
R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{23} a R^{24} sú rovnaké alebo rôzne
 a znamenajú vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo
 etylovú skupinu,

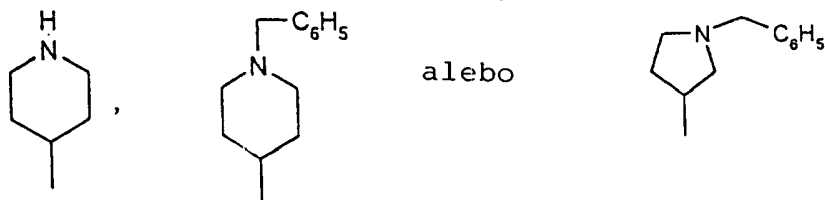
d znamená číslo 0, 1 alebo 2,

R^{22} a R^{25} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú priamu
 alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými
 atómami, benzylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo
 tolylovú skupinu,

alebo

R^{12} znamená zvyšok vzorca





alebo znamená skupinu vzorca $-\text{COCCl}_3$, alebo priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná trifluórmetylovou skupinou, trichlórmetylvou skupinou alebo skupinou vzorca $-\text{OR}^{26}$, pričom

R^{26} znamená vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou,

alebo

znamená skupinu vzorca $-(\text{CO})_e-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ alebo $\text{R}^{33}-\text{S}(\text{O})_f$,

pričom

e znamená číslo 1,

R^{27} a R^{28} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

f má význam uvedený vyššie pre d a je s ním rovnaký alebo rozdielny, a

R^{33} znamená metylovú skupinu, fenylovú skupinu, tolylovú skupinu alebo benzylovú skupinu,

D znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

E znamená kyslíkový atóm, atóm síry alebo skupinu vzorca NH,

T znamená kyslíkový atóm alebo skupinu NH a

R^{13} a R^{14} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

alebo

T znamená atóm síry,

s tým opatrením, že R^{13} a R^{14} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} , ale neznamenaajú vodíkový atóm,

alebo v prípade, že R^{12} , R^{13} a R^{14} neznamenaajú vodíkový atóm, E a/alebo T znamenaajú skupinu NR^{34} , pričom

R^{34} má s výnimkou vodíka význam uvedený vyššie pre R^{12} a je s ním rovnaký alebo rozdielny, alebo

R^{34} znamená kyanoskupinu alebo skupinu vzorca $-CO_2R^{35}$, pričom

R^{35} znamená benzylovú alebo fenylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované nitroskupinou,

V a W majú význam uvedený vyššie pre D alebo znamená vyššie uvedené skupiny $N-R^{14}$ a je s nimi rovnaký alebo rôzny,

a znamená číslo 1 alebo 2,

b znamená číslo 0 alebo 1 a

R^{15} a R^{16} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

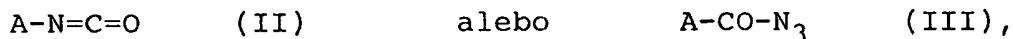
a ich tautomémerne formy a soli.

Celkom obzvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

G, L a M znamenajú vodíkový atóm a oxazolidinónový zvyšok je naviazaný v polohe 5 alebo 6 na fenylový kruh.

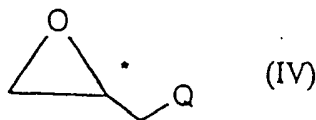
Okrem toho bol vypracovaný spôsob výroby zlúčenín podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa

(A) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecných vzorcov II alebo III



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 IV



v ktorom

Q znamená acyloxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

v inertnom rozpúšťadle, prípadne za prítomnosti bázy,

a v prípade, že $\text{R}^1 = \text{OH}$, sa typickým zmydelnením esteru alebo typickou reesterifikáciou uvoľní hydroxylová funkcia, alebo sa

(B) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca V



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 IV,

alebo

(C) v prípade, že $R^1 = OH$, sa najprv prevedú zlúčeniny všeobecného vzorca III odštepením dusíka v alkoholoch na zlúčeniny všeobecného vzorca Va



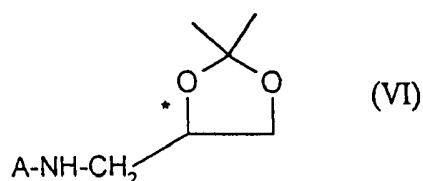
v ktorom má A vyššie uvedený význam a

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 (A) nechá reagovať v inertných rozpúšťadlách za prítomnosti bázy, výhodne lítium-N-alkylamidov alebo lítium-N-silylalkylamidov alebo n-butyllítia a epoxidov všeobecného vzorca IV,

alebo sa

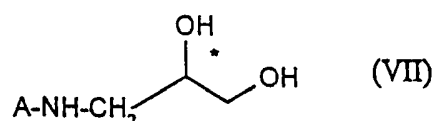
(D) zlúčeniny všeobecného vzorca VI



v ktorom má A vyššie uvedený význam,

nechajú reagovať buď priamo s kyselinami a dietylosterom kyseliny uhličitej,

alebo sa najprv vyrobia reakciou zlúčenín všeobecného vzorca VI s kyselinami zlúčeniny všeobecného vzorca VII

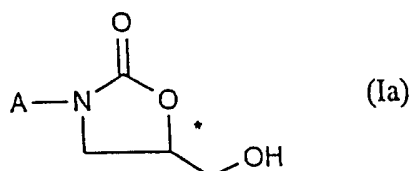


v ktorom má A vyššie uvedený význam,

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

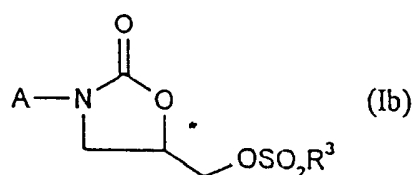
alebo sa

(E) najprv prevedú zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



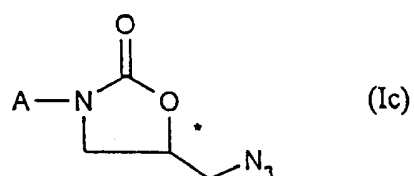
v ktorom má A vyššie uvedený význam,

reakciou s chloridmi kyseliny alkylsulfónovej s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo kyseliny fenylsulfónovej v inertných rozpúšťadlách a za prítomnosti bázy, na zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca Ib



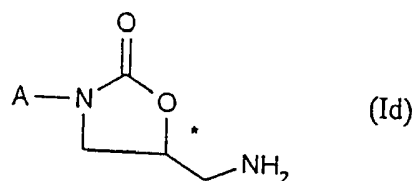
v ktorom majú A a R^3 vyššie uvedený význam,

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



v ktorom má A vyššie uvedený význam,

v ďalšom kroku sa reakciou s $(C_1-C_4-O)_3-P$ alebo PPH_3 , výhodne s $(CH_3O)_3P$ v inertných rozpúšťadlách a s kyselinami prevedú na amíny všeobecného vzorca Id



v ktorom má A vyššie uvedený význam,

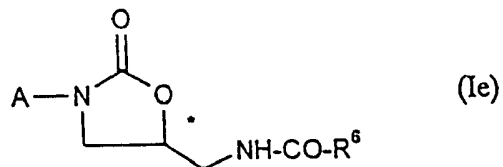
a reakciou s acetanhydridom alebo s inými acylačnými činidlami všeobecného vzorca VIII



v ktorom má R^6 vyššie uvedený význam, a

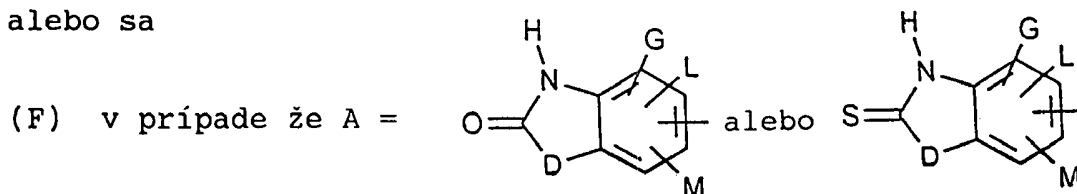
R^{36} znamená atóm halogénu, výhodne chlóru alebo zvyšok $-OCOR^6$,

sa v inertných rozpúšťadlách vyrobia zlúčeniny všeobecného vzorca Ie

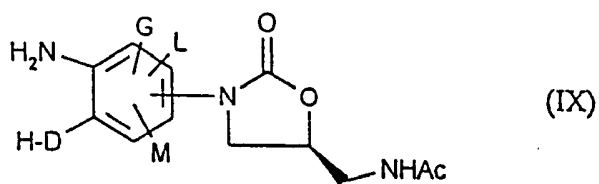


v ktorom majú A a R^6 vyššie uvedený význam,

alebo sa

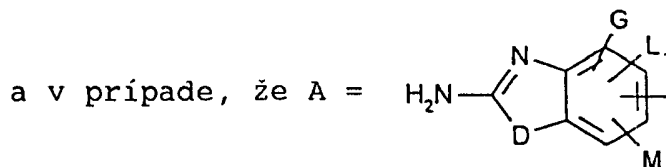


zlúčeniny všeobecného vzorca IX



v ktorom majú G, L, M a D vyššie uvedený význam,

buď reakciou s karbonyldiimidazolom, prípadne tiokarbonyldiimidazolom v dimetylformamide, alebo reakciou s $KS-CO_2-C_2H_5/CH_3OH$ a nasledujúcim prídavkom vody cyklizujú



kde majú G, L, M a D vyššie uvedený význam,

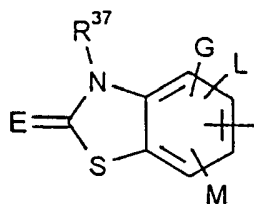
sa zlúčeniny všeobecného vzorca IX nechajú reagovať s BrCN/H₂O/CH₃OH,

alebo sa

(G) v prípade, že R¹² neznamená vodíkový atóm, keď sa vychádza zo zlúčenín, v ktorých R¹ znamená skupinu NH-COCH₃, tak sa vykoná alkylácia za presunutia dvojnej väzby,

alebo

zo zlúčenín všeobecného vzorca I so zvyškom

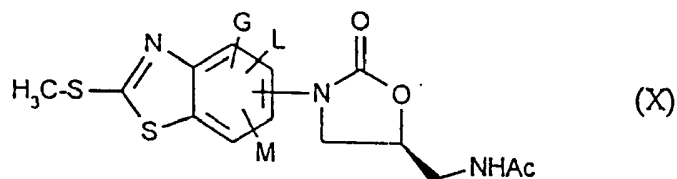


v ktorom

R³⁷ znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, výhodne s 1 až 3 uhlíkovými atómami a

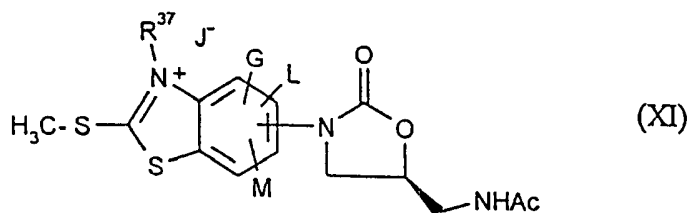
E znamená kyslíkový atóm,

sa zlúčeniny všeobecného vzorca X



v ktorom majú G, L a M vyššie uvedený význam,

najprv prevedú reakciou s alkylhalogenidmi s 1 až 10 uhlíkovými atómami, výhodne s alkyljodidmi s 1 až 3 uhlíkovými atómami, v inertných rozpúšťadlách prevedú na soli zlúčenín všeobecného vzorca XI



v ktorom

R³⁷ znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, výhodne s 1 až 3 uhlíkovými atómami a

G, L a M majú vyššie uvedený význam,

a v poslednom kroku sa uvedú do reakcie s metylalkoholom,

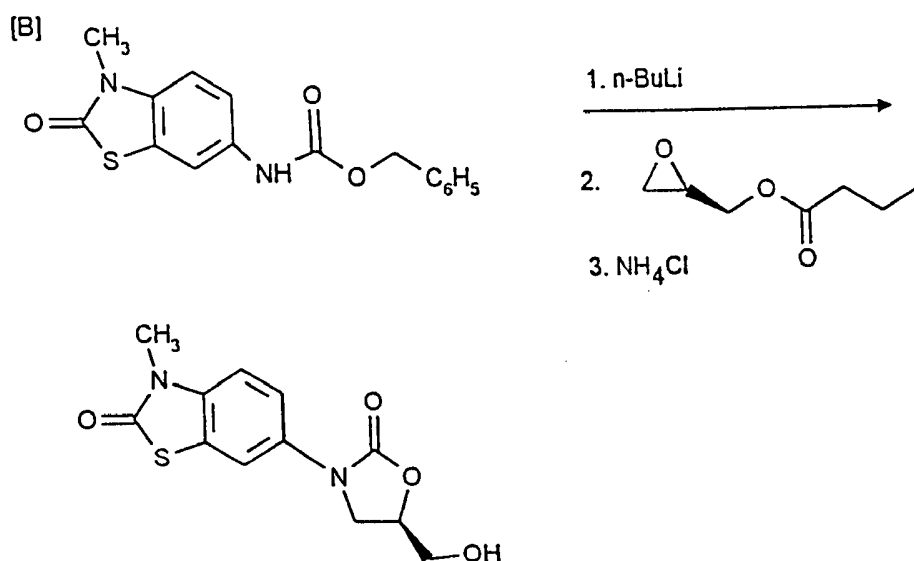
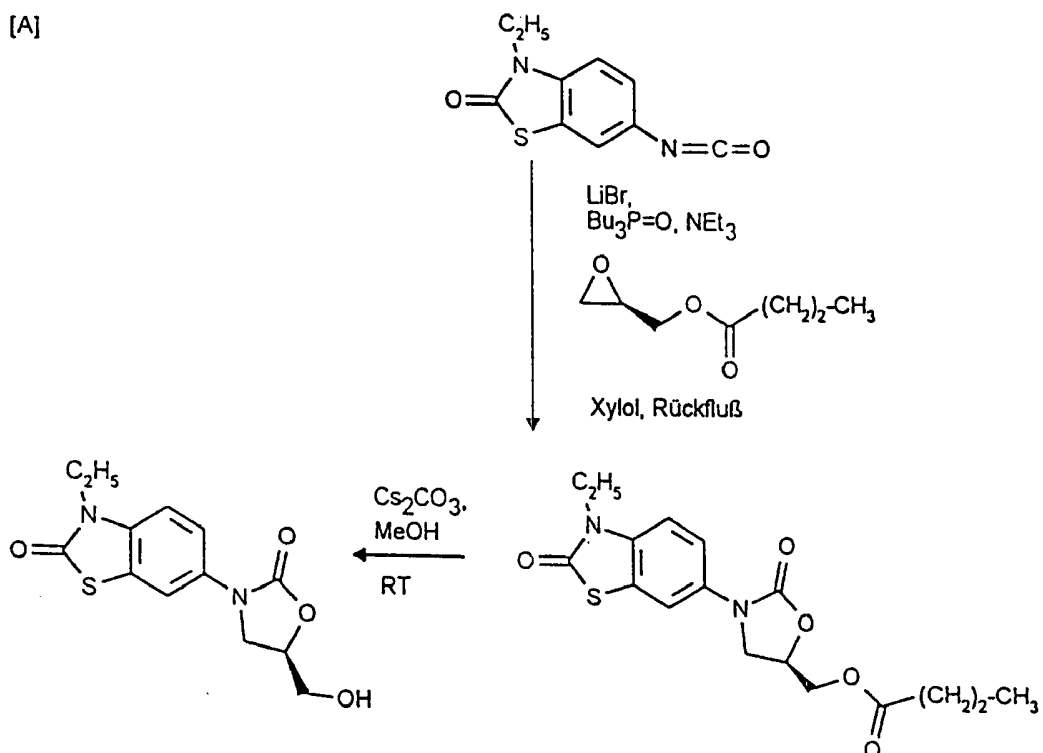
a v prípade, že E znamená atóm síry, tak sa zlúčeniny všeobecného vzorca XI podrobujú termolýze,

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

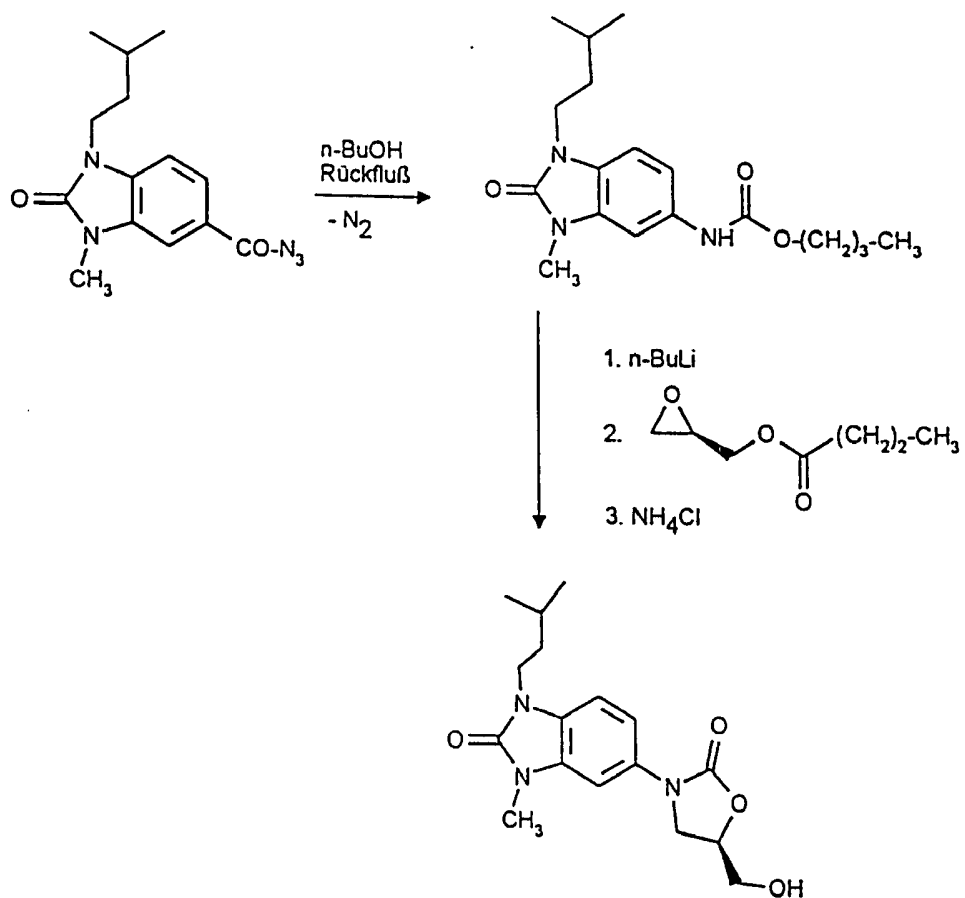
a prípadne sa ďalšie substituenty alebo už prítomné funkčné skupiny zavedú, prípadne derivatizujú pomocou bežných metód, ako je napríklad alkylácia, redox reakcia, substitučná reakcia

a/alebo zmydelnenie alebo zavedenie a odbúranie ochranných skupín.

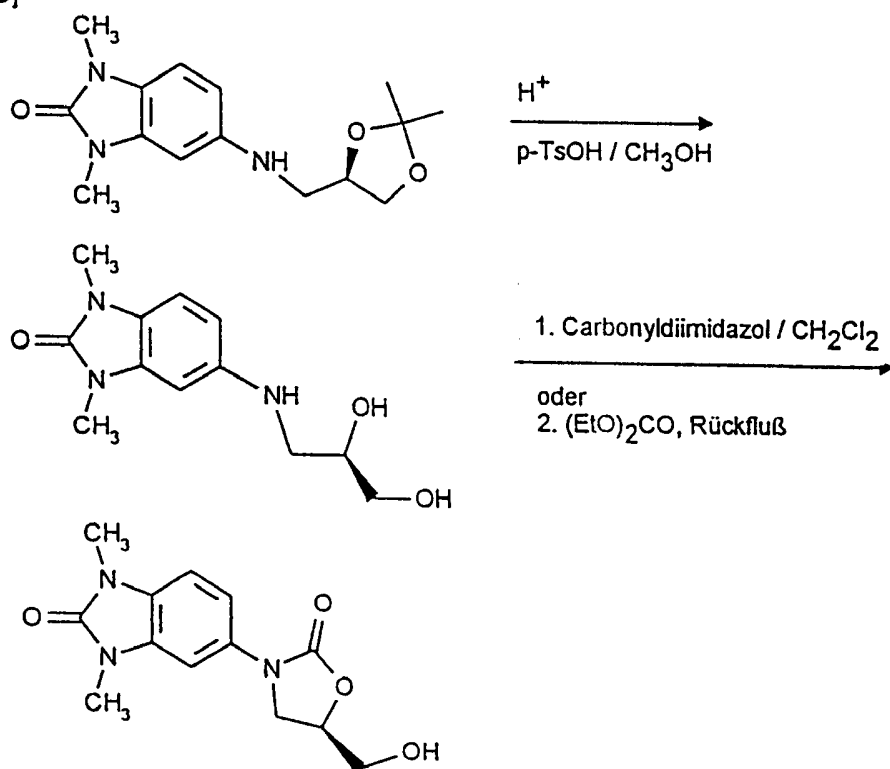
Spôsob podľa predloženého vynálezu je možné napríklad znázorniť pomocou nasledujúcej reakčnej schémy.



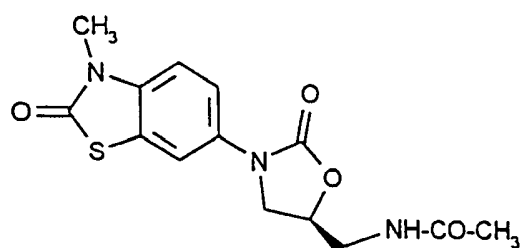
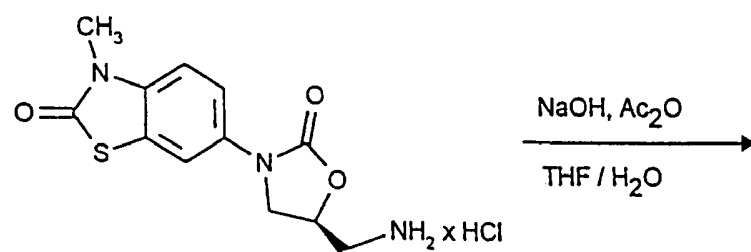
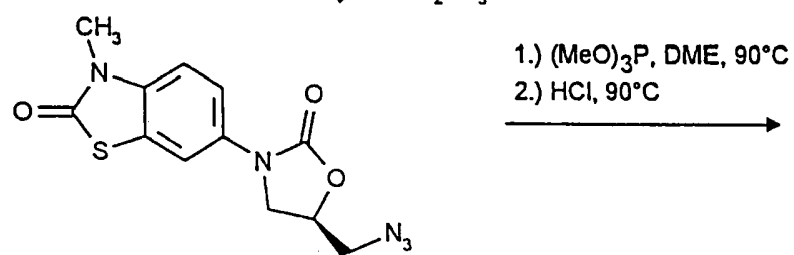
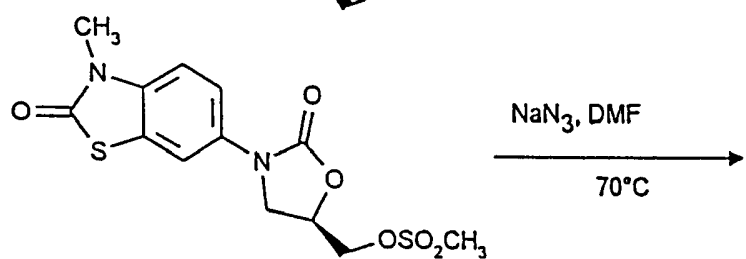
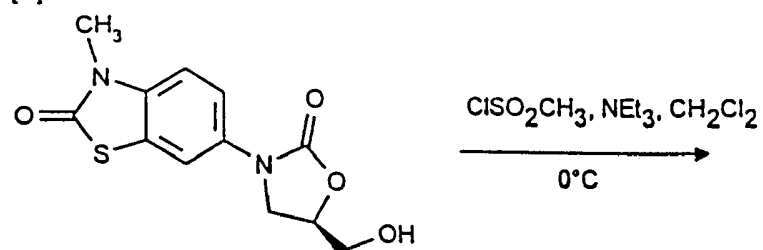
[C]



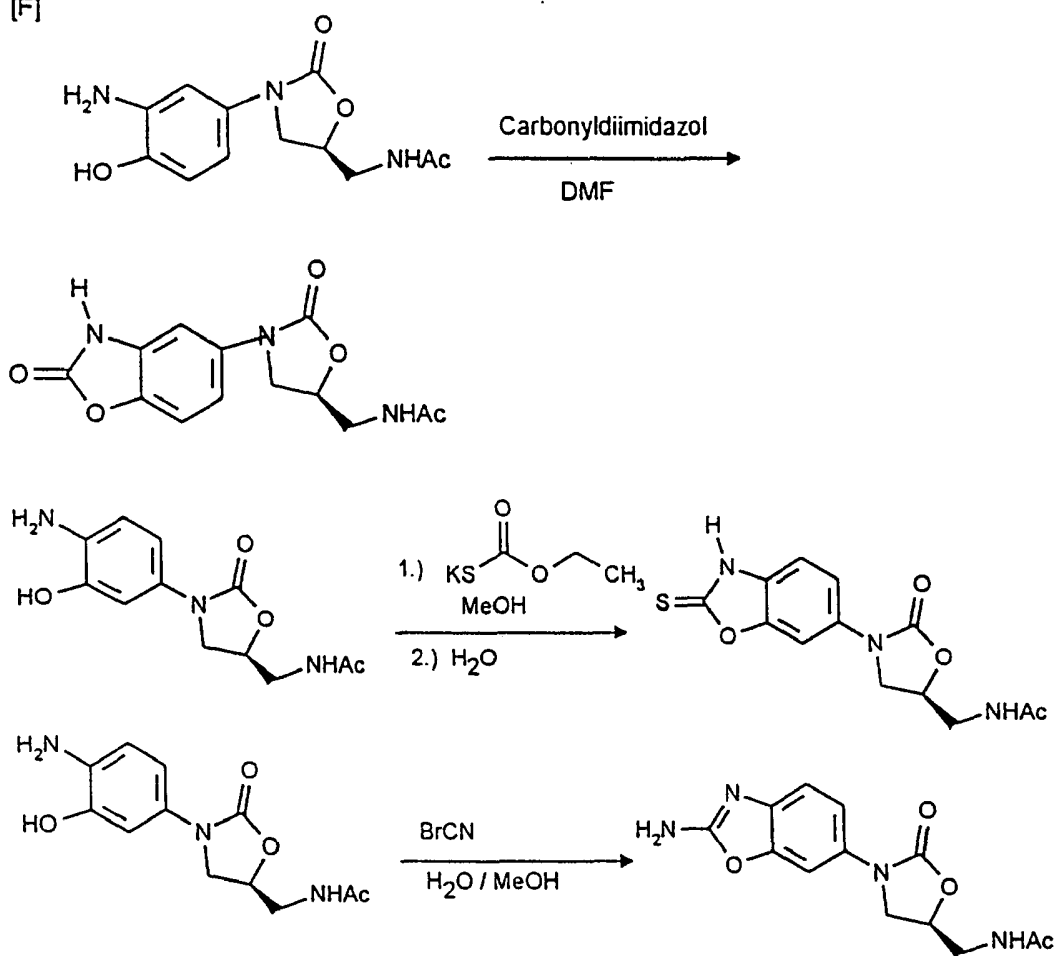
[D]

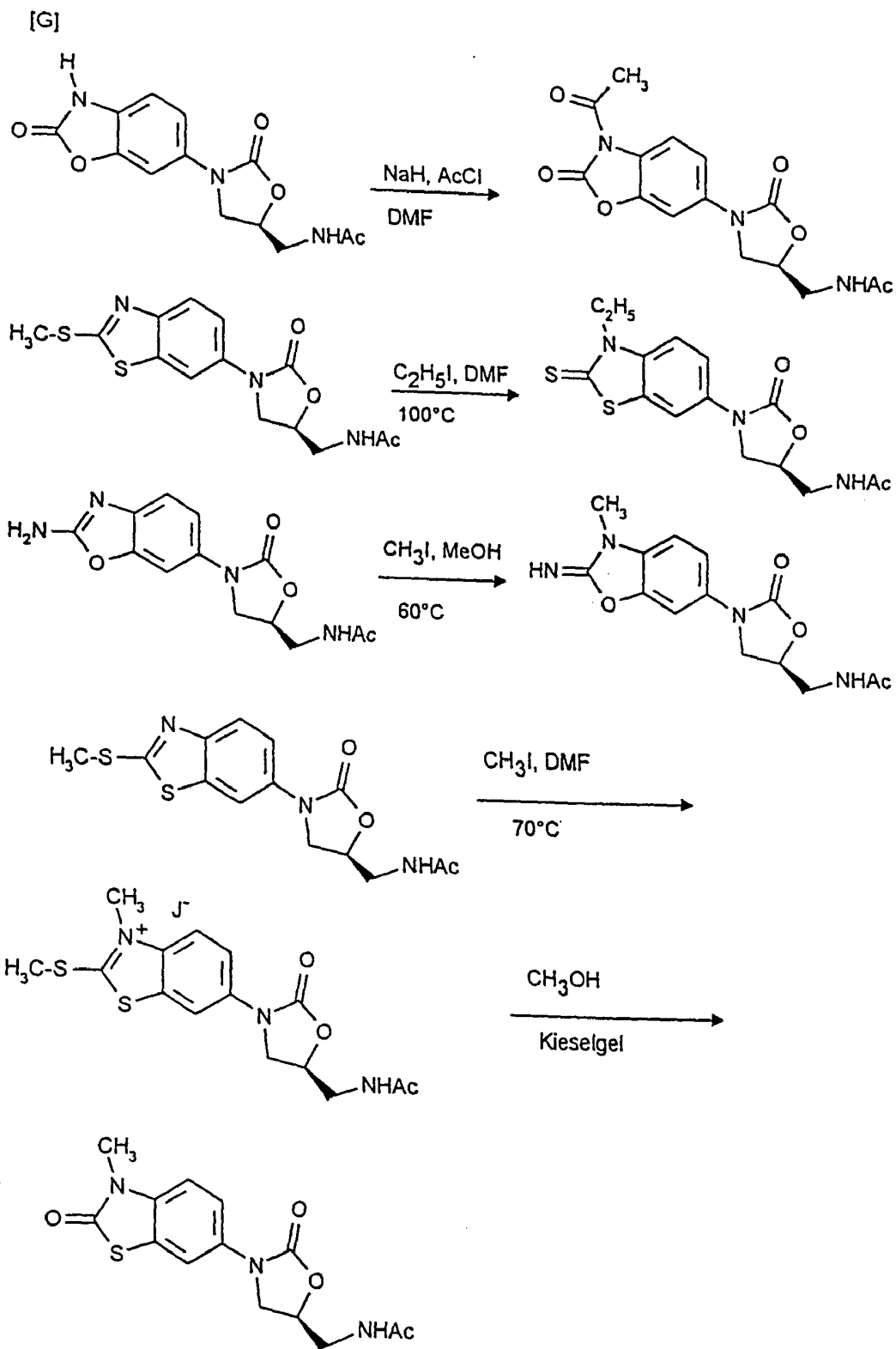


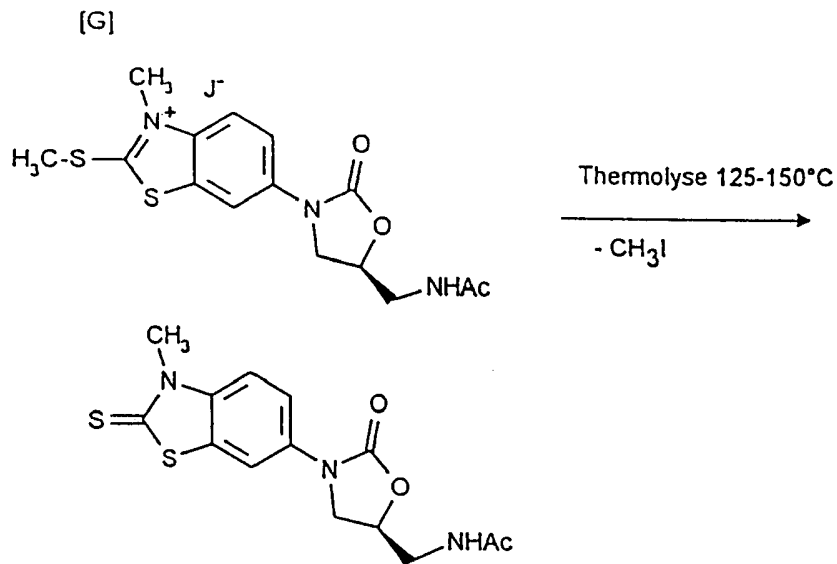
[E]



[F]







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, dioxán, 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, halogenované 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, pyridín alebo N-metylpiperidín, amidy, ako je napríklad lítiumdiizopropylamid alebo amid sodný, alebo lítium-N-silylalkylamidy, ako je napríklad lítium-N-(bis)trifenylysilylamid 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 II, III, IV a Va.

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

Bázou katalyzovaná reesterifikácia sa vykonáva s niektorým z vyššie uvedených alkoholov, výhodne s metylalkoholom, pri teplote v rozmedzí -10°C až 40°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 (B) 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 (C) sú vhodné pre 1. krok výhodne vyššie uvedené alkoholy, v prípade nasledujúcej cyklizácie tetrahydrofurán.

Ako báza pre cyklizáciu sú vhodné predovšetkým vyššie uvedené lítium-N-silylalkylzlučneniny alebo n-butyllítium. Obzvlášť výhodný 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 (D) sa vykonáva za prítomnosti pomocného prostriedku 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, chlórrom 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, 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 zlučneniny všeobecného vzorca VI.

Ako pomocné činidlá sú vhodné bežné reagenty, ako je fosgén, karbonyldiimidazol, dietylexer kyseliny uhličitej alebo trichlórmetylexer kyseliny chlórmmravčej. Výhodný je karbonyldiimidazol, dietylexer kyseliny uhličitej

a trichlórmetyléster kyseliny chlórnmravčej.

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

Cyklizácie sa vykonávajú všeobecne pri teplote v rozmedzí $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota miestnosti.

Acylácia (E) sa vykonáva všeobecne v niektorom z vyššie uvedených éterov alebo halogenovaných uhľovodíkov, výhodne v tetrahydrofuráne alebo metylénchloride pri teplote v rozmedzí $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota miestnosti.

Redukcia sa vykonáva všeobecne pomocou hydridov v inertných rozpúšťadlách, alebo pomocou bóranov, dibóranov alebo ich komplexných zlúčenín.

Redukcie sa môžu vykonávať všeobecne vodíkom vo vode alebo v inertných organických rozpúšťadlách, ako sú alkoholy, étery alebo halogenované uhľovodíky, alebo v ich zmesiach, za použitia katalyzátorov, ako je Raneyov nikel, paládium, paládium na živočišnom uhlí alebo hydridy alebo bóraný v inertných rozpúšťadlách, prípadne za prítomnosti katalyzátora.

Výhodne sa redukcia vykonáva pomocou hydridov, ako sú komplexné bórhydridy alebo alumíniumhydridy, ako i pomocou bóranov. Obzvlášť výhodne sa pritom používa natriumbórhydrid, lítiumbórhydrid, natriumkyanobórhydrid, lítiumalumíniumhydrid, natrium-bis-(2-metoxyetoxy)alumíniumhydrid alebo bóran-tetrahydrofurán.

Redukcia azidov (E) 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 zodpovedajúceho rozpúšťadla, výhodne v rozmedzí $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $90\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ako rozpúšťadlá sú pritom 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 dietyléter, dioxán, tetrahydrofurán, glykoldimetyléter alebo dietylénglykoldimetyléter a ďalej amidy, ako je triamid kyseliny hexametylfosforečnej alebo dimetylformamid alebo kyselina octová. Rovnako tak je možné použiť tiež zmesi týchto uvedených rozpúšťadiel.

Odštepovanie ochranných skupín hydroxyskupín sa vykonáva všeobecne pomocou bežných metód, napríklad hydrogenolytickým štiepením benzyléteru vo vyššie uvedených inertných rozpúšťadlách za prítomnosti katalyzátora pomocou plynného vodíka.

Odštepovanie ochranných skupín aminoskupín sa vykonáva rovnako pomocou zvyčajných metód a síce výhodne Boc pomocou kyseliny chlorovodíkovej v dioxáne, Fmoc pomocou piperidínu a Z pomocou HBr/HOAc, alebo hydrogenolýzou.

Vyššie uvádzané iné derivatizačné reakcie sa vykonávajú všeobecne podľa metód publikovaných v Compendium of Organic Synthetic Methods, T.T. Harrison a S. Harrison, Wiley Interscience.

Výhodne sa vykonávajú redox reakcie, reduktívne aminácie, reesterifikácie a halogenizácie metylových skupín N-bróm-sukcínimidom (NBS) alebo N-chlórsukcínimidom (NCS), čo je v nasledujúcom príkladovo objasnené.

Ako rozpúšťadlá pre alkyláciu sú vhodné bežné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria výhodne étery, ako je napríklad dietyléter, dioxán, tetrahydrofurán a glykoldimetyléter, uhľovodíky, ako je napríklad benzén, toluén, xylén, hexán, cyklohexán a ropné frakcie, halogenované uhľovodíky, ako je napríklad dichlórmetán,

trichlórmétán, tetrachlórmétán, dichlóretylén, trichlóretylén a chlórbenzén, alebo ďalej etylester kyseliny octovej, trietylamín, pyridín, dimetylsulfoxid, dimetylformamid, acetonitril, acetón alebo nitrometán. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel. Výhodný je dichlórmétán, dimetylsulfoxid a dimetylformamid.

Alkylácia sa vykonáva vo vyššie uvedených rozpúšťadlách pri teplote v rozmedzí 0 °C až 150 °C, výhodne pri teplote miestnosti až 100 °C, za normálneho tlaku.

Amidácia a sulfónamidácia sa vykonávajú všeobecne v inertných rozpúšťadlách za prítomnosti bázy a dehydratačného činidla.

Ako rozpúšťadlá sú tu vhodné inertné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria halogenované uhľovodíky, ako je napríklad dichlórmétán, trichlórmétán, tetrachlórmétán, 1,2-dichlóretán, trichlóretán, tetrachlóretán, 1,2-dichlóretylén a trichlóretylén, uhľovodíky, ako je napríklad benzén, toluén, xylén, cyklohexán a ropné frakcie alebo ďalej nitrometán, dimetylformamid, acetonitril alebo tetrahydrofurán. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel. Obzvlášť výhodný je dichlórmétán a tetrahydrofurán.

Ako bázy pre amidáciu a sulfonamidáciu sú vhodné zvyčajné báziké zlúčeniny. K týmto patria predovšetkým hydroxidy alkalických kovov a kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid lítny, hydroxid sodný, hydroxid draselný a hydroxid bárnatý, hydridy alkalických kovov, ako je napríklad hydrid sodný, uhličitany alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako je napríklad uhličitán sodný a uhličitán draselný, alkoholáty alkalických kovov, ako je napríklad metanolát alebo etanolát sodný a metanolát alebo etanolát draselný a terc.-butylát draselný alebo organické amíny, ako je napríklad benzyltrimetylamónium-hydroxid, tetrabutylamóniumhydroxid,

pyridín, trietylamin alebo N-metylpiperidín.

Amidácia a sulfonamidácia sa všeobecne vykonáva pri teplote v rozmedzí 0 °C až 150 °C, výhodne v rozmedzí 25 °C až 40 °C.

Amidácia a sulfonamidácia sa všeobecne vykonávajú pri normálnom tlaku, je však ale tiež možné pracovať pri zníženom alebo zvýšenom tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Pri vykonávaní amidácie a sulfonamidácie sa báza používa všeobecne v množstve 1 až 3 mól, výhodne 1 až 1,5 mól, vzťahujúc na jeden mól zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny.

Ako dehydratačné reagenty sú vhodné karbodiimidy, ako je napríklad diizopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid alebo N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimid-hydrochlorid, alebo karbonylové zlúčeniny, ako je napríklad karbonyldiimidazol alebo 1,2-oxazoliové zlúčeniny, ako je napríklad 2-etyl-5-fenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonát, alebo anhydrid kyseliny propánfosforečnej alebo izobutylchlórformát alebo benzotriazolyloxy-tris-(dimetyl-amino)-fosfónium-hexafluórfosfát, alebo difenylesteramid kyseliny fosfónovej alebo chlorid kyseliny metánsulfónovej, prípadne za prítomnosti báz, ako je napríklad trietylamin, N-etylpiperidín alebo 4-dimetylaminopyridín.

Ako bázy sú vhodné na zmydelnenie bežné anorganické bázy. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov a kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo hydroxid bárnatý alebo uhličitan alkalických kovov, ako je napríklad uhličitan sodný, uhličitan draselný a hydrogenuhličitan sodný. Obzvlášť výhodný je hydroxid sodný alebo hydroxid draselný.

Ako rozpúšťadlá je pre zmydelnenie vhodná voda alebo organické rozpúšťadlá, bežné na zmydelňovanie. K týmto patria výhodne alkoholy, ako je napríklad metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol, izopropylalkohol a butylalkohol, étery, ako je

napríklad tetrahydrofurán alebo dioxán alebo tiež dimetylformamid alebo dimetylsulfoxid, obzvlášť výhodne sa používajú alkoholy, ako je metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol alebo izopropylalkohol. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel.

Zmydelnenie sa vykonáva všeobecne pri teplote v rozmedzí 0 °C až 100 °C, výhodne 20 °C až 80 °C.

Všeobecne sa zmydelnenie vykonáva pri normálnom tlaku, je však ale tiež možné pracovať pri zníženom alebo zvýšenom tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Pri vykonávaní zmydelnenia sa báza používa všeobecne v množstve 1 až 3 móly, výhodne 1 až 1,5 mól, vzťahujúc na jeden mól zodpovedajúceho esteru. Obzvlášť výhodne sa používajú molárne množstvá reaktantov.

Esterifikácia sa vykonáva všeobecne pomocou zodpovedajúcich alkoholov za prítomnosti kyselín, výhodne kyseliny sírovej, pri teplote v rozmedzí 0 °C až 150 °C, výhodne v rozmedzí 50 °C až 100 °C a pri normálnom tlaku.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov IV a VIII sú známe, alebo sa môžu pomocou bežných metód vyrobiť.

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

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

Zlúčeniny všeobecného vzorca III 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 difenylfosforylazid/tetrahydrofurán alebo so xylénom alebo metylénchloridom za prítomnosti niektorej z vyššie uvedených báz, výhodne trietylamínu, pri teplote v rozmedzí -10°C až teplota miestnosti.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov V a Va 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 stermi kyseliny chlórnavčej, výhodne s benzylesterom kyseliny chlórnavčej, v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne v tetrahydrofuráne alebo dioxane, pri teplote v rozmedzí -10°C až 200°C , výhodne v rozmedzí 0°C až 150°C .

Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia sú nové a môžu sa napríklad vyrobiť spôsobmi, popísanými v odstavcoch (A), (B), (D) alebo (E).

Zlúčeniny všeobecných vzorcov (Ia), (Ic), (Id) a (Ie) sú nové a môžu sa vyrobiť pomocou vyššie uvedených spôsobov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VI sú z väčšej časti známe alebo nové a môžu sa vyrobiť napríklad tak, že sa vychádza z voľných amínov Ia a tieto sa nechajú reagovať buď s acetonidom glycerolaldehydu v metylalkohole a za prítomnosti systému octan sodný/nátriumkyánbórhydrid alebo nátriumboranátu a metylalkoholu pri teplote v rozmedzí -20°C až 40°C , výhodne v rozmedzí -10°C až 20°C a pri normálnom tlaku.

Reakcia zlúčenín všeobecného vzorca IX (F) sa vykonáva pri teplote v rozmedzí -10°C až 150°C , výhodne 10°C až 60°C pri normálnom tlaku.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IX sú zahrnuté v rozmedzí

významov EP 609 905, ako konkrétne zlúčeniny sú ale nové a môžu sa vyrobiť analogicky ako vo vyššie uvedenom postupe (E) za použitia acetylchloridu.

Acylácie (G) sa vykonávajú všeobecne v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne v dimetylformamide, za prítomnosti bázy, výhodne hydridu sodného, pri teplote v rozmedzí 0 °C až 150 °C, výhodne 20 °C až 80 °C a pri normálnom tlaku.

Alkylácia za presunutia dvojitej väzby sa vykonáva v závislosti od zvyšku A v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne v dimetylformamide alebo metylalkohole, pri teplote v rozmedzí 30 °C až 150 °C, výhodne 50 °C až 110 °C a pri normálnom tlaku.

Reakcia na zlúčeniny všeobecného vzorca XI (G) sa vykonáva v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne v dimetylformamide, pri teplote v rozmedzí -10 °C až 150 °C, výhodne 20 °C až 70 °C a pri normálnom tlaku.

Termolýza (G) prebieha pri teplote v rozmedzí 80 °C až 200 °C, výhodne 125 °C až 150 °C.

Oxidácia na S-oxid sa vykonáva všeobecne v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne v metylénchloride, pomocou oxidačných činidiel, ako je napríklad kyselina metachlórperbenzoová, peroxid vodíka, kyselina peroctová alebo oxón, výhodne pomocou kyseliny metachlórperbenzoovej, pri teplote v rozmedzí 0 °C až 80 °C, výhodne 20 °C až 60 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca X sú ako konkrétne zlúčeniny nové a môžu sa vyrobiť analogicky ako pri vyššie uvedenom spôsobe (E).

Zlúčeniny všeobecného vzorca XI sú nové a môžu sa vyrobiť ako je uvedené vyššie.

Hodnoty MIK boli stanovené pomocou mikrodilučnej metódy v BH-médiu. Každá skúšaná látka sa rozpustí v živnom médiu. Do mikrotitračnej dosky sa vloží sériovým riedením koncentračný rad skúšanej látky. Na inokuláciu sa použijú cez noc kultivované kultúry pôvodcov, ktoré sa predtým nariedia v živnom médiu 1 : 250. K 100 μ l zriedeného živného roztoku sa pridá vždy 100 μ l inokulačného roztoku.

• Mikrotitračné dosky sa inkubujú pri teplote 37 °C
• a vyhodnocujú sa po 20 hodinách (stapho) alebo po 3 až 5 dňoch (Mycobacterium). Hodnota MIK (μ g/ml) dáva najnižšiu koncentráciu účinnej látky, pri ktorej nie je pozorovaný žiaden rast.

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

Pr. č.	Staph. 133	Staph. 48N	Staph 25701	Staph. 9TV	E. coli Neumann	Klebs. 57 USA	Psdm. Bonn
17	8	8	8	8	>64	>64	>64
18	0,25	0,25	0,25	0,06	>64	>64	>64
22	1	1	1	0,5	>64	>64	>64
24	8	16	16	16	>64	>64	>64
37	1	1	1	0,5	16	64	64
38	4	4	4	1	>64	>64	>64
39	4	4	4	4	>64	>64	>64
43	0,25	0,125	0,25	0,125	>32	>64	>64
44	0,5	0,5	0,5	0,5	>64	>64	>64
38	4	4	4	1	>64	>64	>64
47	0,5	0,5	0,5	0,25	32	64	>64
56	0,5	0,5	0,5	0,25	64	>64	>64
70	0,5	0,5	0,5	0,5	>64	>64	>64

Hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIK) ($\mu\text{g/ml}$)
(pokračovanie)

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

Kmeň: *Mycobacterium smegmatis*

Pr. č.	Staph. 133	Staph. 48N	Staph 25701	Staph. 9TV	E. coli Neumann	Klebs. S7 USA	Psdm. Bonn
62	1	1	1	0,5	>64	>64	>64
84	1	1	1	0,5	64	>64	>64
94	0,5	0,5	0,5	0,25	64	>64	>64

Pr. č.	DSM 43061	DSM 43078	DSM 43277	DSM 43299	DSM 43464	DSM 43465
18	0,25	0,25	0,25	1	1	0,5
56	1	1	0,25	1	4	0,5
54	4	1	2	4	16	4
70	0,25	0,125	0,5	2	8	1

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I, Ia, Ib, Ic, Id a Ie vykazujú pri nepatrnej toxicite široké antibakteriálne spektrum, špeciálne proti gram-pozitívnym baktériám, ako i zárodkom mykobaktérií, corynobaktérií, Haemophilus influenzae a Anaerobae. Tieto vlastnosti umožňujú ich použitie ako chemoterapeutických účinných látok v humánnej a veterinárnej medicíne.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú účinné voči širokému spektru mikroorganizmov. Pomocou nich sa môžu potláčať gram-pozitívne baktérie a baktériám podobné mikroorganizmy, ako sú mykoplazmy, ako i potláčať, zlepšovať a/alebo liečiť týmito pôvodcami vyvolávané ochorenia.

Obzvlášť účinné sú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu voči baktériám a baktériám podobným mikroorganizmom. Sú preto obzvlášť vhodné na 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 s jednou alebo viacerými nosnými látkami tiež v mikrokapsulovanej 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 na dosiahnutie 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 alebo účinné látky 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	dichlórmétán : metylalkohol
II	toluén : etylacetát
III	acetonitril : voda
IV	etylacetát
V	petroléter : etylacetát
VI	dichlórmétán : etylalkohol
VII	toluén : etylalkohol
VIII	toluén : etylalkohol : trietylamin

Skratky

Z	benzyloxykarbonyl
Boc	terc.-butyloxykarbonyl
DMF	dimetylformamid
Ph	fenyl

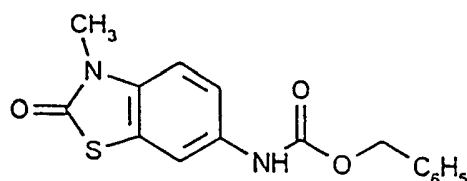
Me	metyl
THF	tetrahydrofurán
CDI	karbonyldiimidazol
DCE	dichlóretán

V nasledujúcich tabuľkách sa výťažky uvádzajú v % teórie, teploty topenia (t.t.) v °C a u hodnôt R_f sa v zátvorke uvádzajú pohyblivé fázy (rozpúšťadlá) a ich pomer.

Východiskové zlúčeniny

Príklad I

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



1,76 g (8,12 mmól) hydrochloridu 6-amino-3-metyl-2-(3H)-benzotiazolónu (J. Heterocyclic Chem. 1992, 29, 1069) 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 chlórmravčej. Po jednej hodine sa pridá 120 ml vody, tetrahydrofurán sa vo vákuu odtiahne, vytvorená zrazenina sa odsaje, trikrát sa premyje vodou, dvakrát petroléterom a pri teplote 60 °C sa usuší.

Výťažok: 2,44 g (96 %).

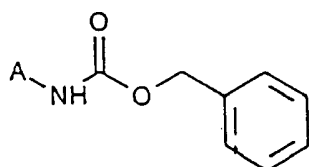
t.t.: 183 °C.

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

$^1\text{H-NMR}$ [D_6]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 - CH_3).

Ako je popísané v príklade I, získajú sa zo zodpovedajúcich amínov s benzylesterom kyseliny chlórmyravej zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke I.

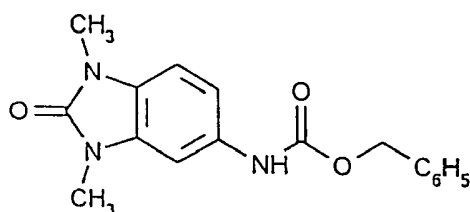
Tabuľka I



Pr.	A	výťažok	t.t.	R _f	MS (DCI, NH ₃) m/z (M+H) ⁺
II		96	241	0,24 (I, 95:3)	298
III		99	211	0,43 (I, 9:1)	312
IV		96	111	0,71 (II, 1:4)	331

Príklad V

5-(benzyloxykarbonylamino)-1,3-dimetyl-2-benzoimidazolinón



Miešaná suspenzia 2,49 g (8,37 mmól) zlúčeniny z príkladu II, 3,47 g (25,11 mmól) uhličitanu draselného a 1,90 ml (30,97 mmól) jódmetánu v 50 ml etylalkoholu sa zahrieva po dobu 1,5 hodiny k varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa potom ochladí, pevné látky sa pri teplote 30 °C filtráciou oddelia a filtrát sa vo vákuu odparí. Získaný zvyšok sa rozpustí v 50 ml dichlórmetánu, dobre sa rozmieša so síranom horečnatým a po odparení rozpúšťadla a za vysokého vákua sa nad sicapentom usuší. Získa sa takto 2,28 g (87 %) v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebných kryštálov.

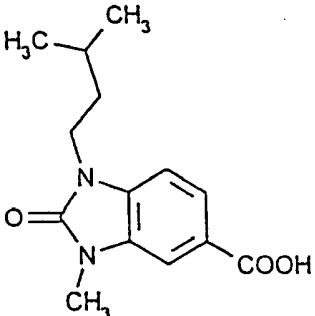
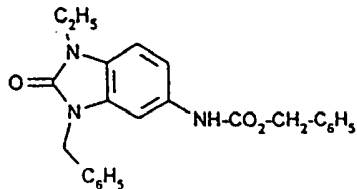
t.t.: 176 °C.

$R_f = 0,48$ (dichlórmetán/metylalkohol 95 : 5)

MS (EI, 70 eV) $m/z = 311$ (M)⁺

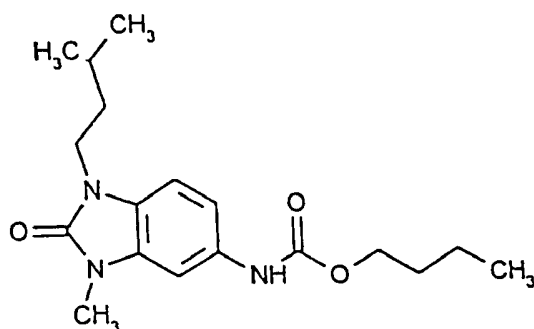
Ako je popísané v príklade V, získajú sa alkyláciou zlúčenín z tabuľky I zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke II.

Tabuľka II

Pr.	zlúčenina	výťažok	t.t.	R_f	MS (CI) m/z (M+H) ⁺
VI		77	/	0,31 (1, 9:1)	265
VII		75	147	0,44 (1, 97:3)	402

Príklad VIII

5-butyloxykarbonylamino-1-(3'-metylbutyl)-2-benzoimidazolinón



K roztoku 1,58 g (6,0 mmól) zlučieniny z príkladu VI a 1,0 ml (7,21 mmól) trietylamínu v 12 ml acetónu, ochladenému na teplotu 0 °C, sa pomaly prikvapká 1,1 ml (7,8 mmól) izobutylesteru kyseliny chlórmyravej v 5 ml acetónu. Reakčná zmes sa mieša po dobu 45 minút pri teplote 0 °C a potom sa pomaly prikvapká 586 mg (9,02 mmól) azidu sodného v 3 ml vody. Zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C a potom sa vleje do 50 ml ľadovej vody. Potom sa extrahuje xylénom (3 x 2 ml) a spojené organické fázy sa vysušia pomocou síranu horečnatého. Tento roztok sa potom pomaly prikvapká k 20 ml vriaceho n-butyl-alkoholu (silný vývoj plynu), po skončení prídavku sa ešte po dobu 10 minút zahrieva k varu pod spätným chladičom, načo sa ochladí na teplotu miestnosti a n-butanol sa odtiahne na rotačnej odparke. Získaný zvyšok sa chromatografuje na 85 g silikagelu. Získa sa takto 448 mg (22 %) bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

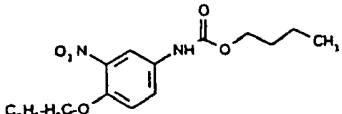
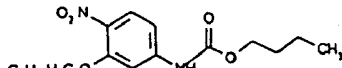
R_f (II, 7:3) = 0,25

MS (CI) : m/z = 334 (M^+ + H)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 9,50 (bs, 1H, NH); 7,32 (bs, 1H, Ph); 7,00 (bs, 2H, Ph); 4,10 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2); 3,80 (t, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 3,32 (s, 3H, NCH_3); 1,30 - 1,72 (m, 8H); 0,80 - 1,10 (m, 11H).

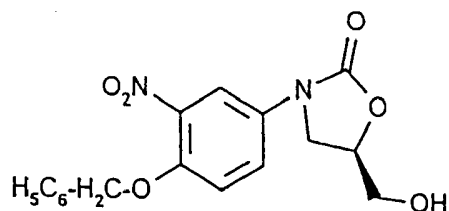
Ako je popísané v príklade VIII, sa získajú reakciou zodpovedajúcich kyselín zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke III.

Tabuľka III

Pr.	zlúčenina	výťažok	t.t.	R _f	MS (DCI, NH ₃) m/z (M+H) ⁺
IX		78	121-122	0,67 (VII, 95:5)	345
X		63	133	0,51 (VII, 95:5)	345

Príklad XI

(5R)-3-(4-benzyloxy-3-nitrofenyl)-5-(hydroxymetyl)-oxazolidín-2-ón



23,0 g (66,7 mmól) zlúčeniny z príkladu IX sa rozpustí v 200 ml tetrahydrofuránu a ochladí sa na teplotu 0 °C, načo sa

pomaly pridá asi 68 ml 1,0 M roztoku LiHMDS v tetrahydrofuráne. Potom sa prikvapká 9,5 ml (68 mmól) (R)-glycidylbutyrátu, nechá sa zahriať na teplotu miestnosti, zmieša sa s nasýteným roztokom chloridu amónneho a vo vákuu sa tetrahydrofurán odtiahne. Získaná zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a dietyléterom a za vysokého vákuua sa usuší.

Výťažok: 20,85 (91 %).

t.t.: 128 - 130 °C

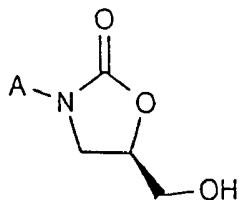
R_f (II, 1:1) = 0,21

MS (FAB): m/z = 345 (M^+)

1H -NMR ($[D_6]$ DMSO): δ = 8,0 (d, 1H, Ph); 7,62 (d, 1H, Ph), 7,30 - 7,50 (m, 6H, Ph), 5,30 (s, 2H, CH_2); 5,25 (t, 1H, OH); 4,68 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, 1H, 4-H); 3,90 (dd, 1H, 4-H); 3,55 - 3,75 (m, 2H, CH_2O).

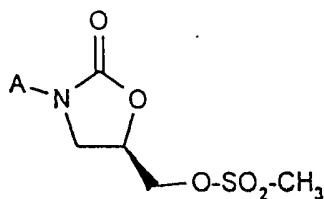
Analogicky ako je popísané v príklade XI, sa vyrobia zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke IV.

Tabuľka IV



Pr.	A	výťažok	t.t.	R_f	$[\alpha]_{20_D}$ (DMSO)	MS (FAB) m/z ($M^+ + H$)
XII		73	137-139	0,28 (II, 1:1)	-38,1 (c=0,985)	345
XIII		67	156	0,24 (II, 1:4)		297

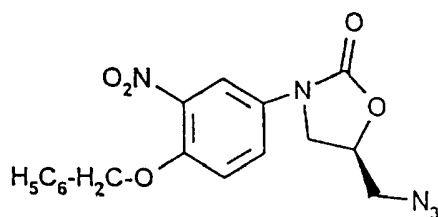
Tabuľka V



Pr.	A	výťažok	t.t.	R _f	[α] ²⁰ _D (DMSO)	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
XV		92	140-142	0,34 (VII, 5:1)	-48,8 (c=1,01)	423
XVI		82	106	0,41 (I, 95.5)	/	375

Príklad XVII

(5R)-3-(benzyloxy-3-nitrofenyl)-5-(azidometyl)
oxazolidín-2-ón



Roztok 25,7 g (60,8 mmól) zlúčeniny z príkladu XI v 200 ml bezvodého dimetylformamidu sa zmieša so 4,4 g (66,9 mmól) azidu sodného a mieša sa po dobu 12 hodín pri teplote 70 °C. Potom sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a vmieša sa do 200 ml ľadovej vody. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a petroléterom a vo vákuu sa usuší.

Výťažok: 21,4 g (95 %)

t.t. : 158 - 160 °C

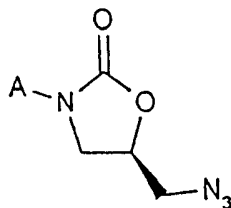
R_f (VII, 5:1) = 0,48

MS (EI) : m/z = 370 (M⁺)

¹H-NMR -([D₆]DMSO): δ = 8,05 (d, 1H, J = 8 Hz, Ph); 7,25 - 7,50 (m, 7H, Ph); 5,30 (s, 2H, CH₂); 4,85 - 5,05 (m, 1H, 5-H); 4,23 (t, J= 9 Hz, 1H, 4-H); 3,55 - 3,90 (m, 3H, 4-H, CH₂N₃).

Analogicky ako je popísané v príklade XVII sa vyrobia zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke VII.

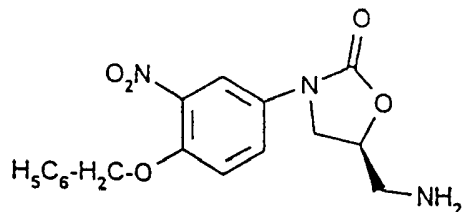
Tabuľka VII



Pr.	A	výtazok	t.t.	R _f	[α] _D ²⁰ (DMSO)	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
XVIII		92	138-140	0,26 (VII, 5:1)	-119,4° (c=1,1)	370
XIX		95	136	0,59 (I, 95:5)	/	322

Príklad XX

(5S)-3-(benzyloxy-3-nitrofenyl)-5-(azidometyl)
oxazolidín-2-ón



Roztok 53,1 g (144 mmól) zlučieniny z príkladu XVII v 160 ml 1,2-dimetoxyetánu sa zahreje na teplotu 50 °C, prikvapká sa pomaly 20,4 ml (173 mmól) trimetylfosfitu (vývoj plynu) a po skončení prídavku sa mieša ešte po dobu 2 hodiny pri teplote 90°C. Teraz sa prikvapká 36 ml 6 N kyseliny chlorovodíkovej a mieša sa ešte po dobu 22 hodín pri teplote 90 °C. Reakčná zmes sa potom nechá vychladnúť na teplotu miestnosti, pridá sa 810 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkovej, vodná fáza sa premyje dietyléterom (3 x 320 ml) a hodnota pH sa potom upraví na 9. Vodná fáza sa potom extrahuje etylesterom kyseliny octovej (3 x 650 ml) a (2 x 300 ml), spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 100 ml) a vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného. Rozpúšťadlo sa potom vo vákuu odparí a získaný zvyšok sa za vysokého vákua usuší.

Výťažok: 47,2 g (96 %)

t.t.: 135 - 136 °C

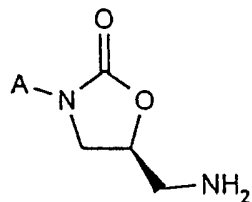
R_f (VIII, 85:10:5) = 0,05

MS (EI): m/z = 344 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 8,3 - 9,1 (bs, 3H, NH_3); 8,15 (d, 1H, Ph); 7,3 - 7,8 (m, 7H, Ph); 5,30 (v, 2H, CH_2); 4,9 - 5,1 (m, 1H, 4-H); 4,20 (m, 1H, 5-H); 4,00 (m, 1H, 5-H); 3,10 - 3,40 (m, 2H, CH_2N).

Analogicky ako je popísané v príklade XX sa vyrobia zlučieniny uvedené v nasledujúcej tabuľke VIII.

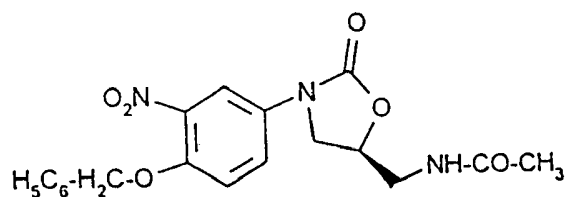
Tabuľka VIII



Pr.	D	výtazok	t.t.	R _f	MS (FAB) m/z (M ⁺)
XXI		83	110	0,09 (III, 9:1)	
XXII		89	132-134	0,08 (VIII, 85:10:5)	344

Príklad XXIII

(5S)-3-(benzyloxy-3-nitrofenyl)-5-(acetylaminometyl)
oxazolidín-2-ón



K roztoku 47,2 g (137 mmól) zlúčeniny z príkladu XX a 29,04 ml (212 mmól) trietylaminu v 500 ml bezvodého tetrahydrofuránu,

ochladeného na teplotu 0 °C, sa prikvapká pomaly 14,6 ml (205 mmól) acetylchloridu. Reakčná zmes sa mieša po dobu 2 hodiny pri teplote 0 °C a potom sa vleje do ľadovej vody. Vytvorená zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a dietyléterom a za vysokého vákuua sa vysuší nad oxidom fosforečným.

Výťažok: 48,9 g (93 %)

t.t.: 177 - 178 °C

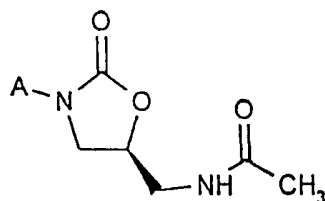
R_f (VII, 1:1) = 0,51

MS (FAB) m/z = 386 (M+H)⁺

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8,24 (t, J = 4 Hz, 1H, NH); 8,10 (d, J = 1 Hz, 1H, Ph); 7,75 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, Ph); 7,20 - 7,50 (m, 6H, Ph); 5,30 (s, 2H, CH₂); 4,70 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,70 (dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 1H, H-4); 3,35 - 3,50 (m, 5H, CH₂N, NCH₃); 1,83 (s, 3H, COCH₃).

Analogicky ako je popísané v príklade XXIII sa vyrobia zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke IX.

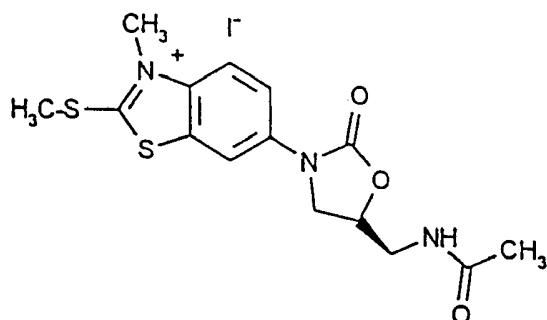
Tabuľka IX



Pr.	A	výťažok	t.t.	R_f	$[\alpha]_D^{20}$ (DMSO)	MS (FAB) m/z (M+H)
XXIV		86	155-156	0,62 (VII, 1:1)	-23,6° (c=1,05)	386
XXV		83	136	0,15 (I, 95:5)		338

Príklad XXVI

(5S)-3-(2-metyltio-3-metyl-benzotiazol-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón jodid



Miešaný roztok 1,35 g (4,00 mmól) zlúčeniny z príkladu XXV v 6 ml bezvodého dimetylformamidu sa zmieša s 2,6 ml (40,00 mmól) metyljodidu a zahrieva sa po dobu 23 hodín na teplotu 70 °C. Potom sa môže reakčná zmes ochladiť, pridá sa 80 ml dietyléteru a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje. Po rozmiešaní v 50 ml etylalkoholu, novej filtrácii a usušení produktu za vysokého vákua nad sicapentom sa získa 1,17 g (61 %) v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebných kryštálov.

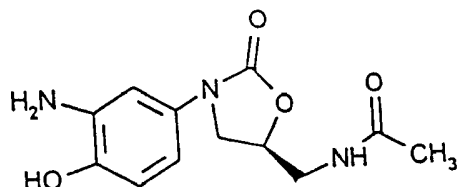
t.t.: 149 °C (rozklad)

MS (FAB) m/z = 352 (kation M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, (D_6) DMSO): δ = 8,60 (d, J = 1 Hz, 1H, benzotiazol, H-7), 8,28 (m, 1H, NHCO), 8,20 (d, J = 10 Hz, 1H, benzotiazol H-4), 8,02 (dd, J = 1 Hz, J = 10 Hz, 1H, benzotiazol H-5), 4,82 (m, 1H, H-5), 4,20 (t, J = 10 Hz, 1H, H-4 cis), 4,10 (s, 3H, NCH_3), 3,85 (dd, J = 7 Hz, J = 10 Hz, 1H, H-4 trans), 3,46 (m, 2H, CH_2N), 3,12 (s, 3H, SCH_3), 1,85 (s, 3H, COCH_3).

Príklad XXVII

(5S)-3-(3-amino-4-hydroxyfenyl)-5-(acetylaminometyl)-
-oxazolidín-2-ón



3,58 g (9,28 mmól) zlúčeniny z príkladu XXIII a 350 mg Pd-C (10 %) sa v 100 ml metylalkoholu a 100 ml tetrahydrofuránu mieša po dobu 3 hodiny pod vodíkovou atmosférou (0,1 MPa). Potom sa katalyzátor odfiltruje, rozpúšťadlo sa odtiahne a získaný zvyšok sa vysuší.

Výťažok: 2,5 g (100 %)

R_f (VII, 1:1) = 0,42

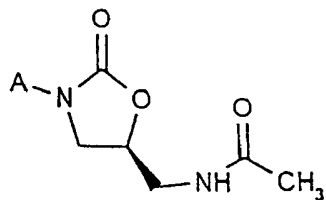
MS (CI): m/z = 265 (M^+)

$[\alpha]_D^{20}$ = -110,45 ($c=1,0$, DMSO)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 9,0 - 9,5 (bs, 1H, OH); 8,20 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO); 7,05 (bs, 1H, Ph); 6,55 (bs, 2H, Ph); 4,55 - 4,70 (m, 1H, 5-H); 4,30 - 4,52 (bs, 2H, NH_2); 3,95 (t, J = 6 Hz, 1H, 4-H); 3,60 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H); 3,40 (t, J = 4 Hz, 2H, CH_2N); 1,73 (s, 3H, COCH_3).

Analogicky ako je popísané v príklade XXIII sa vyrobia zo zodpovedajúcich východiskových zlúčenín zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke X.

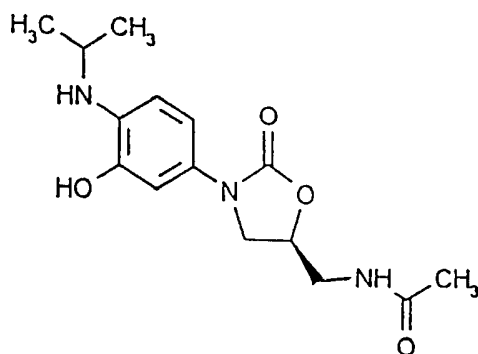
Tabuľka X



Pr	D	výťažok	t.t.	R _f	$[\alpha]_D^{20}$ (DMSO)	MS (CDCl ₃) m/z (M+H) ⁺
XXVIII		100	221-222	0,31 (VII, 1:1)	-19,89 (c=1,0)	265

Príklad XXIX

(5S)-3-(3-hydroxy-4-(N-izopropylamino)fenyl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



K zmesi 1,06 g (4,0 mmól) zlúčeniny z príkladu XXVIII, 600 μ l (8,0 mmól) acetónu a 50 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote 0°C pridá 4,4 ml (4,4 mmól) 1 M roztoku komplexu bóran - tetrahydrofurán v tetrahydrofuráne a mieša sa po dobu ďalších

24 hodín. Vzniknutý roztok sa zmieša so 4 ml 1 M roztoku hydroxidu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa odtiahne.

Výťažok: 1,23 g (100 %)

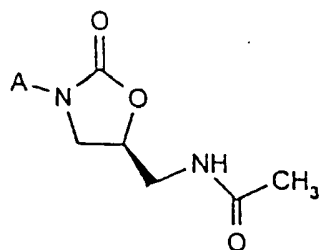
R_f (I, 10:1) = 0,29

MS (EI): m/z = 307 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 9,50 (bs, 1H, OH), 8,25 (t, 1H, NHCO), 7,10 (d, 1H, Ar-2-H), 6,62 (dd, 1H, Ar-6-H), 6,45 (d, 1H, Ar-5-H), 4,65 (m, 1H, 5-H), 3,90-4,10 (m, 2H, ArNH, 4-H), 3,50-3,70 (m, 2H, CHN, 4-H), 3,40 (t, 2H, CH_2N), 1,70 (s, 3H, COCH_3), 1,10 (d, 6H, CH_3).

Analogicky ako je popísané v príklade XXIX sa vyrobia zo zodpovedajúcich východiskových zlúčenín zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke XI.

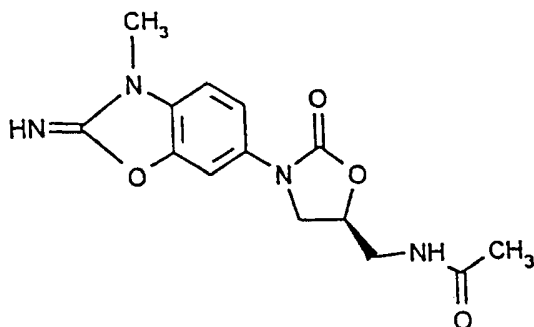
Tabuľka XI



Pr.	A	výt'azok	R _f	MS (DCI, NH ₃) m/z (M ⁺ +H)
XXX		100	0,69 (I, 5:1)	322
XXXI		100	0,33 (I, 10:1)	336
XXXII		100	0,23 (I, 10:1)	334
XXXIII		100	0,28 (I, 10:1)	320
XXXIV		8	0,25 (I, 10:1)	305

Príklad XXXV

(5S)-3-(2-imino-3-metyl-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



Roztok 2 g (6,89 mmól) zlúčeniny z príkladu XXVII v 30 ml dimetylformamidu sa zmieša so 4,3 ml (69 mmól) metyljodidu a reakčná zmes sa mieša po dobu 2 hodiny pri teplote 100 °C. Rozpúšťadlo sa potom vo vákuu odtiahne a získaný zvyšok sa rozmieša v dichlórmetáne, odsaje a usuší.

Výťažok: 2,32 g (78 %)

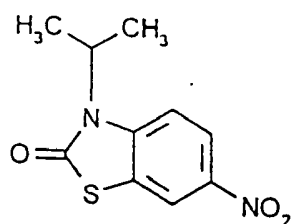
R_f (VII, 1:1) = 0,10

MS (DCI): m/z = 305 ($M^+ + H$)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 10,0-10,5 (bs, 1H, HN=C), 8,25 (bt, 1H, NHCO), 7,95 (d, 1H, Ar-7-H), 7,62 (d, 1H, Ar-4-H), 7,55 (dd, 1H, Ar-5-H), 4,75 (m, 1H, 5-H), 4,18 (t, 1H, 4-H), 3,78 (dd, 1H, 4-H), 3,61 (s, 3H, NCH₃), 3,30-3,40 (m, 2H, CH₂N), 1,82 (s, 3H, NCOCH₃).

Príklad XXXVI

3-izopropyl-6-nitrobenzotiazol-2-ón



35,1 ml (0,18 mól) 6-nitrobenzotiazolu, 24,3 g (0,18 mól) uhličitanu draselného a 153 g (0,9 mól) 2-jódpropánu v 1 l 2-propanolu sa zahrieva po dobu 24 hodín k varu pod spätným chladičom. Ochladená reakčná zmes sa prefiltruje, rozpúšťadlo sa vo vákuu odtiahne, získaný zvyšok sa vyberie do dichlórmetánu a premyje sa vodou, organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a dichlórmetán sa vo vákuu odtiahne. Surový produkt sa čistí chromatografiou (silikagel, dichlórmetán/petroléter 2 : 1).

Výťažok: 8,7 g (20 %)

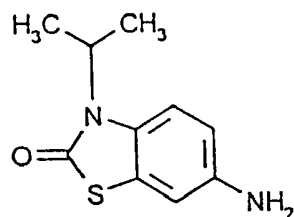
t.t.: 138 - 142 °C

R_f (dichlórmetán) = 0,47

MS (Cl): $m/z = 256$ ($M + NH_4^+$).

Príklad XXXVII

6-amino-3-izopropylbenzotiazol-2-ón



Zlúčenina z príkladu XXXVI (3,2 g, 138 mmól) sa suspenduje v zmesi etylalkoholu (90 ml), vody (24 ml) a chloridu vápenatého (0,96 g, 8,65 mmól), reakčná zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom, pridá sa zinkový prach (28,8 g, 0,42 mól) a zmes sa zahrieva po dobu ďalších 30 minút k varu pod spätným chladičom.

Reakčná zmes sa potom za horúca prefiltruje, získaný zvyšok sa dobre premyje vodou, filtrát sa zahustí a zvyšok sa kryštalizuje z dietyléteru.

Výťažok: 2,8 g (97 %)

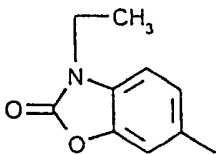
t.t.: 138 - 140 °C

R_f (dichlórmetán) = 0,19.

Analogicky ako je popísané v príklade XXXVII sa vyrobia zo zodpovedajúcich východiskových zlúčenín zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke XII.

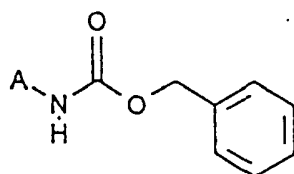
Tabuľka XII

A - NH₂

Pr.	A	výťažok	R _f
XXXVIII		100	0,90 (VI, 10:1)

Analogicky ako je popísané v príklade I sa vyrobia zo zodpovedajúcich východiskových zlúčenín zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke XIII.

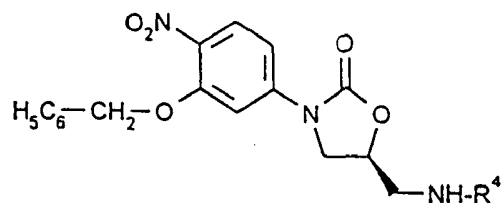
Tabuľka XIII



Pr.	A	výtazok	t.t.	R _f
XXXIX		87	163	0,15 (CH ₂ Cl ₂)
XL		100	160	0,70 (CH ₂ Cl ₂)
XLI		85	-	0,70 (VII, 95:5)

Analogicky ako je popísané v príklade XXIII sa vyrobia zo zodpovedajúcich východiskových zlúčenín zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke XIV.

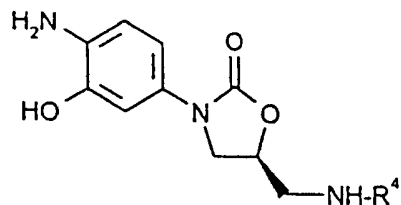
Tabuľka XIV



Pr.	R ⁴	výťažok	t.t.	R _f	MS (CI) m/z (M+NH ₄ ⁺)
XLII			99	0,36 (I, 10:1)	417
XLIII			46	0,63 (I, 10:1)	419
XLIV		BOC ₂ O	95	0,80 (I, 10:1)	461

Analogicky ako je popísané v príklade XXVII sa vyrobia zo zodpovedajúcich východiskových zlúčenín zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke XV.

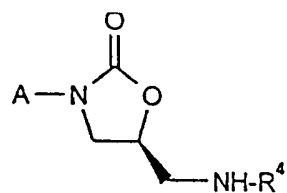
Tabuľka XV



Pr.	R ⁴	výtazok	R _f	MS m/z
XLV		100	0,26 (I, 10:1)	297 (M+NH ₄ ⁺)
XLVI		97	0,40 (I, 10:1)	299 (M+NH ₄ ⁺)
XLVII		100	0,28 (I, 10:1)	323 (M ⁺)

Analogicky ako je popísané v príklade XXIX sa vyrobia zo zodpovedajúcich východiskových zlúčenín zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke XVI.

Tabuľka XVI

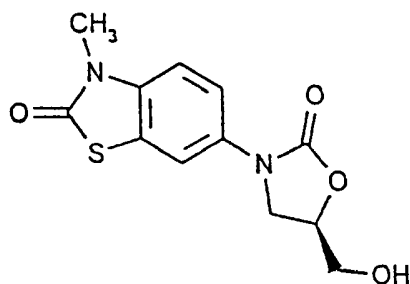


Pr.	A	R ⁴	výťažok	R _f	MS m/z
XLVIII			31	-	-
XLIX			58	0,07 (I, 10:1)	439 (M+H ⁺)
L			63	0,35 (I, 10:1)	322 (M+H ⁺)
LI			97	0,57 (I, 10:1)	-
LII			94	0,22 (I, 10:1)	342 (M+H ⁺)

Výrobné príklady

Príklad 1

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



Metóda A

26,76 g (85,12 mmól) zlučieniny z príkladu I 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 prikvapká asi 34 ml 2,5 N roztoku n-butyllítia v hexáne až do zmeny zafarbenia na červenú, načo sa prikvapká 12 ml (85,12 mmól) (R)-glycidylbutyrátu. Potom sa reakčná zmes nechá zahriať na teplotu miestnosti, zmieša sa s nasýteným roztokom chloridu amónneho a tetrahydrofurán sa vo vákuu odtiahne. Vzniknutá zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a dietyléterom a za vysokého vákua sa usuší.

Výťažok: 17,93 (75 %)

t.t.: 166°C

R_f (II, 1 : 1) = 0,09

MS (EI): m/z = 280 (M^+)

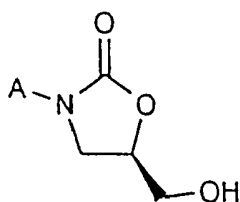
$^1\text{H-NMR}$ (D_6) DMSO): δ = 7,80 (d, J = 1 Hz, 1H, benzotiazolinón 7-H), 7,60 (dd, J = 6, J = 1 Hz, 1H, benzotiazolinón 5-H), 7,32 (d, J = 6 Hz, 1H, benzotiazolinón 4-H), 5,23 (t, J = 6 Hz, 1H, OH), 4,62 - 4,80 (m, 1H, 5-H), 4,10 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H), 3,85 (dd, J = 9, J = 5 Hz, 1H, 4-H) 3,48 - 3,75 (m, 2H, CH_2O), 3,40 (s, 3H, CH_3).

Metóda B

9,3 g (0,03 mól) zlúčeniny z príkladu I sa rozpustí v 150 ml tetrahydrofuránu a ochladí sa na teplotu -70°C . Potom sa prikvapkajú 4 ml (0,01 mól) 2,5 M roztoku n-butyllítia v hexáne, načo sa súčasne pomaly prikvapká ešte 8 ml (0,02 mól) roztoku n-butyllítia a 4,23 ml (0,03 mól) (R)-glycidylbutyrátu. Potom sa zmes nechá zahriať na teplotu miestnosti a mieša sa ešte po dobu 3 hodiny. Spracovanie sa vykonáva rovnako ako pri metóde A.
Výťažok: 6 g (72 %).

Analogicky ako je popísané v príklade 1, metóda A, sa vyrobia zo zodpovedajúcich karbamátov zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke 1.

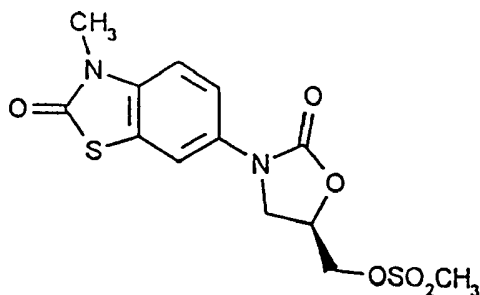
Tabuľka 1



Pr.	A	výťažok	t.t.	Rf	MS (CD) m/z ($M^+ + 11$)
2		55	197	0,15 (I, 95:5)	277
3		43	122	0,19 (I, 95:5)	333
4		72	149	0,15 (I, 95:5)	368

Príklad 5

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



Miešaný roztok 18,72 g (66,78 mmól) zlúčeniny z príkladu I a 13 ml (93,5 mmól) trietylamínu v 180 ml bezvodého dichlórmetánu, ochladený na teplotu 0 °C, sa pomaly zmieša so 6,7 ml (86,82 mmól) chloridu kyseliny metánsulfónovej a reakčná zmes sa mieša po dobu 20 minút pri teplote 0 °C a ďalších 5 hodín pri teplote miestnosti. Vytvorená zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a dietyléterom a za vysokého vákua sa usuší.

Výťažok: 21,45 g (89 %)

t.t.: 172 °C

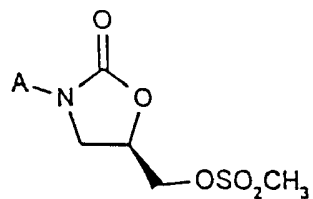
R_f (I, 95 : 5) = 0,27

MS (FAB): m/z = 359 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (D_6) DMSO): δ = 7,78 (d, J = 1 Hz, 1H, benzotiazolinón 7-H), 7,68 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, benzotiazolinón 5-H), 7,35 (d, J = 6 Hz, 1H, benzotiazolinón 4-H), 4,90 - 5,10 (m, 1H, 5-H), 4,40 - 4,60 (m, 2H, CH_2O), 4,20 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H), 3,85 (dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 1H, 4-H) 3,40 (s, 3H, 4- NCH_3), 3,20 (s, 3H, SO_2CH_3).

Analogicky ako je popísané v príklade 5, sa vyrobia zo zodpovedajúcich alkoholov metánsulfonáty, uvedené v nasledujúcej tabuľke 2.

Tabuľka 2



Pr.	A	výtazok	t.t.	R _f	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
6		78	188	0,25 (I, 95:5)	355 a)
7		76		0,32 (I, 95:5)	411 a)
8		67	187	0,16 (II, 1:1)	446

a) MS (EI), m/z (M)

Príklad 9

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

Roztok 17,03 g (47,51 mmól) zlúčeniny z príkladu 5 v 58 ml bezvodého dimetylformamidu sa zmieša so 4,02 g (61,77 mmól) azidu sodného a reakčná zmes sa mieša po dobu 5 hodín pri teplote 70 °C. Potom sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a vmieša sa 100 ml ľadovej vody. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a petroléterom a vo vákuu sa usuší.

Výťažok: 12,8 g (88 %)

t.t.: 129 °C

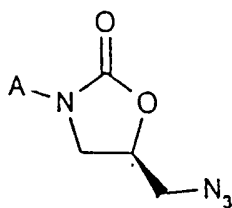
R_f (I, 95 : 5) = 0,40

MS (EI): m/z = 305 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (D_6) DMSO): δ = 7,85 (d, J = 1 Hz, 1H, benzotiazolinón 7-H), 7,57 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, benzotiazolinón 5-H), 7,34 (d, J = 6 Hz, 1H, benzotiazolinón 4-H), 4,82 - 5,00 (m, 1H, 5-H), 4,15 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H), 3,65 - 3,77 (m, 3H, 4-H, CH_2N_3), 3,41 (s, 3H, NCH_3).

Analogicky ako je popísané v príklade 9, sa vyrobia zo zodpovedajúcich metánsulfonátov azidy, uvedené v nasledujúcej tabuľke 3.

Tabuľka 3

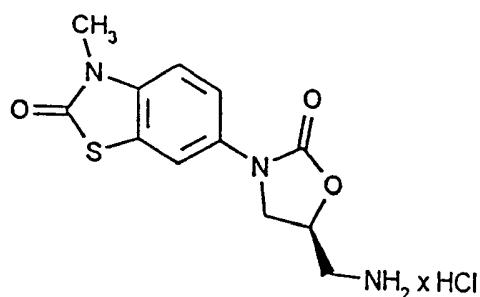


Pr.	A	výťažok	t.t.	R _f	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
10		87	179	0,33 (I, 95:5)	302 ^{a)}
11		78		0,36 (I, 97:3)	358 ^{a)}
12		90	120	0,51 (IV)	393

a) MS (EI), m/z (M⁺)

Príklad 13

(5S)-3-(3-metyl-2-benzotiazolinón-6-yl)-5-(aminometyl)-oxazolidín-2-ón hydrochlorid



Miešaný roztok 12,75 g (41,76 mmól) zlúčeniny z príkladu 9 v 30 ml 1,2-dimetoxyetánu sa zahreje na teplotu 50 °C, prikvapká sa pomaly 5,7 ml (50,11 mmól) trimetylfosfitu (vývoj plynu) a po skončení prídavku sa reakčná zmes mieša po dobu 2 hodiny pri teplote 90 °C. Teraz sa prikvapká 8,4 ml 6 N kyseliny chlorovodíkovej a mieša sa ešte ďalšie tri hodiny pri teplote 90 °C. Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu miestnosti, vytvorená zrazenina sa odfiltruje, premyje sa 1,2-dimetoxyetánom a usuší sa za vysokého vákua nad oxidom fosforečným.

Výťažok: 8,86 g (75 %)

t.t.: 259 °C (rozklad)

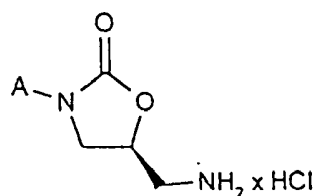
R_f (III, 95 : 5) = 0,09

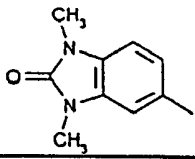
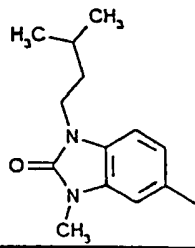
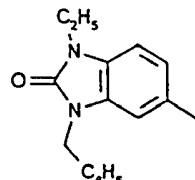
MS (EI): m/z = 279 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (D_6) DMSO): δ = 8,5 (bs, 3H, NH), 7,85 (d, J = 1 Hz, 1H, benzotiazolinón 7H), 7,65 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, benzotiazolinón 5-H), 7,34 (d, J = 6 Hz, 1H, benzotiazolinón 4-H), 4,90 - 5,10 (m, 1H, 5-H), 4,23 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H), 4,42 (dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 1H, 4-H), 3,40 (s, 3H, NCH_3), 3,15 - 3,35 (m, 2H, CH_2N).

Analogicky ako je popísané v príklade 13, sa vyrobia zo zodpovedajúcich azidov aminohydrochloridy, uvedené v nasledujúcej tabuľke 4.

Tabuľka 4

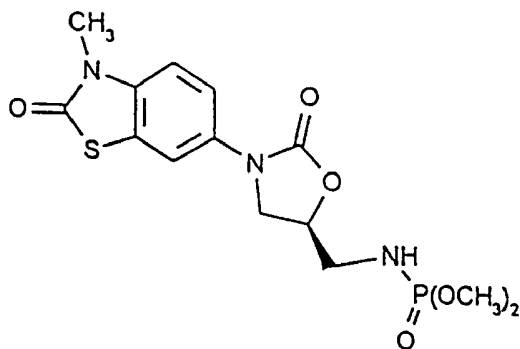


Pr.	A	výtlačok	t.t.	R _f	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
14		92	272 (Z)	0,33 (III, 8:2)	276 ^{a)}
15		83	(öl)	0,12 (III, 9:1)	333
16		95	(öl)	0,5 (III, 8:2)	-

a) MS (EI), m/z (M⁺)

Príklad 17

(5R)-3-(3-metyl-2-benzotiazolinón-6-yl)-5-(dimetoxi-fosfón-aminometyl)-oxazolidín-2-ón



Roztok 164 mg (0,5 mmól) zlučieniny z príkladu 9 v 3 ml 1,2-dimetoxyetánu sa zahreje na teplotu 50 °C a pomaly sa prikvapká 0,7 ml (0,55 mmól) trimetylfosfitu. Po skončení prídavku sa reakčná zmes mieša po dobu ďalšie 2 hodiny pri teplote 90 °C, načo sa rozpúšťadlo odtiahne a získaný zvyšok sa dvakrát

kryštalizuje z etylalkoholu.

Výťažok: 32 mg (20 %)

t.t.: 169 °C

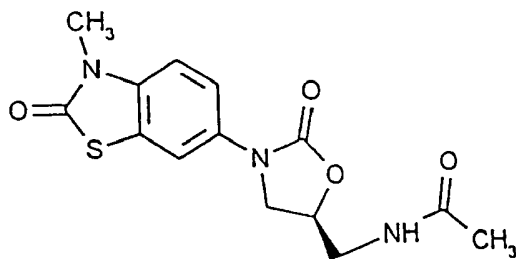
R_f (I, 95 : 5) = 0,15

MS (FAB): m/z = 388 ($M^+ + H$)

1H -NMR (D_6) DMSO): δ = 7,82 (d, J = 1 Hz, 1H, benzotiazolinón 7-H), 7,57 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, benzotiazolinón 5-H), 7,35 (d, J = 6 Hz, 1H, benzotiazolinón 4-H), 5,30 - 5,50 (m, 1H, PNH), 4,60 - 4,80 (m, 1H, 5-H), 4,10 (t, J = 7 Hz, 1H, 4-H), 3,90 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H), 3,60 (d, J = 11 Hz, 3H, POCH₃), 3,55 (d, J = 11 Hz, 3H, OCH₃), 3,40 (s, 3H, NCH₃).

Príklad 18

(5S)-3-(3-metyl-2-benzotiazolinón-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



Metóda A

Miešaný roztok 8,55 g (27,07 mmól) zlúčeniny z príkladu 13 v 80 ml tetrahydrofuránu sa zmieša s roztokom 1,09 g (27,34 mmól) hydroxidu sodného v 8 ml vody. K tejto zmesi sa prikvapká pri teplote v rozmedzí 0 až 5 °C pomaly 2,81 ml (29,78 mmól) acetánhydridu v 6 ml tetrahydrofuránu a hodnota pH sa udržiava súčasným prídavkom 5 N vodného roztoku hydroxidu sodného na 9. Reakčná zmes sa potom mieša ešte po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C, tetrahydrofurán sa vo vákuu odparí, získaná

zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a dietyléterom a za vysokého vákua sa usuší nad oxidom fosforečným.

Výťažok: 8,39 g (96 %)

t.t.: 208 °C

R_f (I, 95 : 5)

MS (DCI, NH₃): m/z = 322 (M+H)⁺

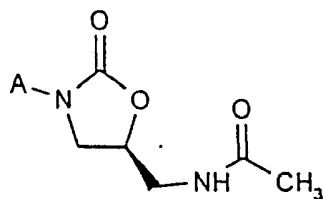
¹H-NMR (D₆) DMSO): δ = 8,24 (t, J = 4 Hz, 1H, NH), 7,85 (d, J = 1 Hz, 1H, benzťiazolinón 7-H), 7,55 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, benzťiazolinón 5-H), 7,32 (d, J = 6 Hz, 1H, benzťiazolinón 4-H), 4,55 - 4,80 (m, 1H, 5-H), 4,15 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H), 3,67 (dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 1H, H-4), 3,35 - 3,50 (m, 5H, CH₂N, NCH₃), 1,83 (s, 3H, COCH₃).

Metóda B

1,10 g (2,30 mmól) (5S)-3-(2-metyltio-3-metyl-benzo[4,5-d]ťiazol-6-yl)-5-acetylaminometyl-oxazolidín-2-ón jodidu (príklad XXVI) sa rozpustí v 24 ml zmesi dichlórmetánu a metylalkoholu 4 : 1, načo sa pridá 1,5 g silikagélu a mieša sa po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 6 ml metylalkoholu, rozpúšťadlo sa vo vákuu odparí a získaný zvyšok sa nanesie na stípec so 100 g silikagelu a eluuje sa zmesou dichlórmetánu a metylalkoholu 95 : 5. Produkt obsahujúci frakcie sa spojí, rozpúšťadlo sa vo vákuu odparí a získaný zvyšok sa prekryšťalizuje z etylalkoholu. Získa sa takto 343 mg (46 %) v názve uvedenej zľúčeniny. Fyzikálne dáta sú identické so zľúčeninou, vyrobenou metódou A.

Analogicky ako je popísané v príklade 18 sa získajú acetamidy, uvedené v nasledujúcej tabuľke 5.

Tabuľka 5

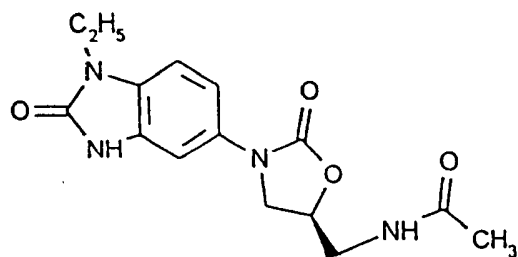


Pr.	A	metóda	výťažok	t.t.	R _f	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
19		A	49	224 (Z)	0,36 (I, 95:5)	318 ^{a)}
20		A	37	142	0,41 (I, 9:1)	374 ^{a)}
21		A	57	129-132	0,69 (III, 8:2)	409
22		B	5	/	0,12 (I, 95:5)	335 ^{a)}

a) MS (EI), m/z (M⁺)

Príklad 23

(5S)-3-(1-etyl-2-benzimidazolón-6-yl)-5-(acetylamino-
metyl)-oxazolidinón



3 g (7,35 mmól) zlúčeniny z príkladu 21 sa pri teplote -40°C predloží do 60 ml amoniaku a za DC-kontroly sa pridá asi 360 mg (15 mmól) sodíka. Pri úplnej konverzii sa pridá nasýtený roztok chloridu amónneho a amoniak sa cez noc odparí. Získaný surový produkt sa chromatografuje na silikagéli.

Výťažok: 1,5 g (64 %)

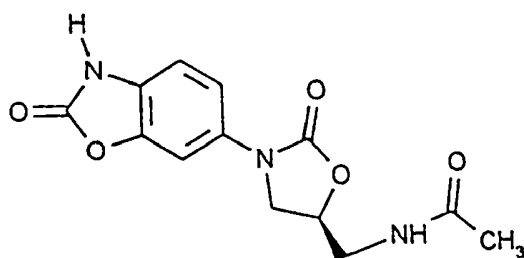
t.t.: 80 až 85°C

FAB: 319

R_f : 0,35 (I, 9 : 1).

Príklad 24

(5S)-3-(2-benzoxazolinón-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



1 g (3,76 mmól) zlúčeniny z príkladu XXVII a 0,67 g (4,14 mmól) karbonyldiimidazolu sa rozpustí v 10 ml bezvodého dimetylformamidu a mieša sa po dobu 8 hodín pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa potom vo vákuu odtiahne a získaný zvyšok sa rozmieša v dichlórmetáne, odsaje a usuší.

Výťažok: 0,86 g (78 %)

t.t.: 219 až 220°C (rozkl.)

R_f (VII, 1 : 1) = 0,53

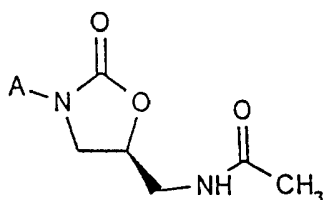
$[\alpha]_D^{20} = -23,213$ ($c = 1,0$ DMSO)

MS (FAB): $m/z = 292$ ($M^+ + H$)

$^1\text{H-NMR}$ (D_6) DMSO): δ = 11,4 - 11,8 (bs, 1H, NH), 8,23 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO), 7,55 (d, J = 1 Hz, 1H, benzoxazolinón 7-H), 7,20 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, benzoxazolinón), 7,10 (d, J = 6 Hz, 1H, benzoxazolinón 4-H), 4,60 - 4,80 (m, 1H, 5-H), 4,10 (t, J = 6 Hz, 1H, 4-H), 3,72 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H), 3,40 (t, J = 3 Hz, 2H, H_2CN), 1,82 (s, 3H, COCH_3).

Analogicky ako je popísané v príklade 24 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 6.

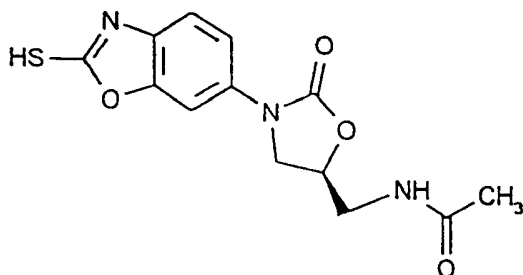
Tabuľka 6



Pr.	A	výťažok	t.t.	R_f	$[\alpha]_D^{20}$ (DMSO)	MS (FAB) m/z ($M^+ + H$)
25		22	169 (Z)	0,33 (VII, 2:1)	-16,4 ($c=1$)	292

Príklad 26

(5S)-3-(2-merkaptobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



276 mg (1,04 mmól) zlúčeniny z príkladu XXVIII a 184 mg (1,14 mmól) O-etylditiouhličitanu draselného v 6 ml etylalkoholu sa mieša po dobu 8 hodín pri teplote 70 °C, načo sa pridá 30 ml vody a 30 ml etylesteru kyseliny octovej. Organická fáza sa oddelí, vodná fáza sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej, spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa odtiahne. Získaný zvyšok sa prekryštalizuje z metylalkoholu.

Výťažok: 102 mg (31 %)

t.t.: 239 °C (rozkl.)

R_f (VIII, 1 : 1) = 0,41

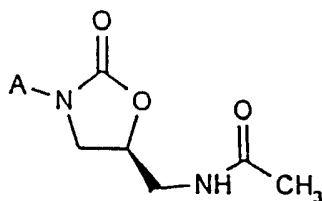
$[\alpha]_D^{20} = -25,15$ ($c = 1,0$ DMSO)

MS (CI): $m/z = 307$ (M^+)

1H -NMR (D_6) DMSO): $\delta = 8,25$ (t, 1H, $J = 4$ Hz, NHCO), 7,75 (d, $J = 1$ Hz, 1H, benzoxazol 7-H), 7,45 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H, benzoxazol, 5-H), 7,25 (d, $J = 6$ Hz, 1H, benzoxazol 4-H), 4,65 - 4,82 (m, 1H, 5-H), 4,15 (t, $J = 6$ Hz, 1H, 4-H), 3,75 (dd, $J = 7$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H, 4-H), 3,45 (t, $J = 4$ Hz, 2H, H_2CN), 3,10 - 3,40 (bs, 1H), 1,85 (s, 3H, $COCH_3$).

Analogicky ako je popísané v príklade 26 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 7.

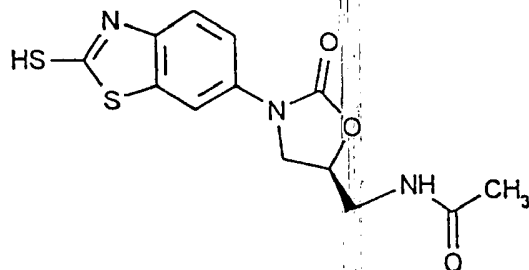
Tabuľka 7



Pr.	A	výťažok	t.t.	R_f	MS (CI) m/z ($M^+ + H$)
27		33	>250	0,55 (VII, 1:1)	307

Príklad 28

(5S)-3-(2-merkaptobenzotiazol-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



Roztok 500 mg (1,21 mmól) (5S)-3-(2-benzyltio[4,5-d]tiazol-6-yl)-5-acetylaminometyl-oxazolidín-2-ónu v 2,5 ml kyseliny trifluóroctovej a 0,56 ml tioanizolu sa zahrieva po dobu 42 hodín na teplotu 60 °C. Reakčná zmes sa potom ochladí, zmieša sa s 25 ml dietyléteru, vzniknutá zrazenina sa oddelí filtráciou, premyje sa 5 ml dietyléteru a za vysokého vákua sa usuší. Získa sa takto 59 mg (15 %) v názve uvedenej zlúčeniny vo forme pevnej látky.

t.t.: 161 °C

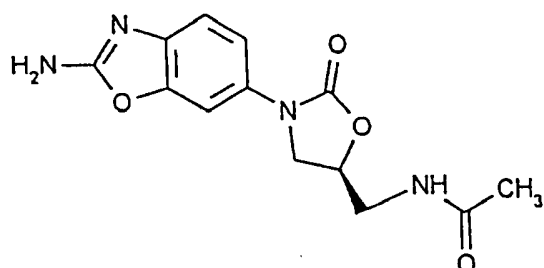
R_f = 0,24 (dichlórmetán : metanol 92 : 8)

MS (DCI, NH_3): m/z = 324 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, D_6 -DMSO): δ = 13,73 (bs, 1H, 5H), 8,24 (m, 1H, NH), 7,86 (d, J = 1 Hz, 1H, benzotiazol H-7), 7,63 (dd, J = 1, 10 Hz, 1H, benzotiazol, H-5) 7,30 (d, J = 10 Hz, 1H, benzotiazol H-4), 4,74 (m, 1H, H-5), 4,11 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H, H-4 cis), 3,76 (dd, J = 7, 9 Hz, 1H, H-4 trans), 3,42 (t, J = 6 Hz, 2H, CH_2N), 1,84 (s, 3H, COCH_3).

Príklad 29

(5S)-3-(2-aminobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



K roztoku 253 mg (2,41 mmól) brómkyánu v 2,5 ml metylalkoholu a 2,5 ml vody sa pridá 553 mg (2,19 mmól) zlúčeniny z príkladu XXVIII v 10 ml metylalkoholu a reakčná zmes sa mieša po dobu 20 hodín pri teplote miestnosti. Metylalkohol sa potom vo vákuu odtiahne, vypadnutá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a za vysokého vákua sa usuší.

Výťažok: 393 mg (62 %)

t.t.: 237 °C

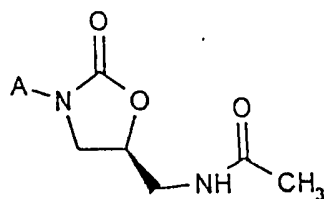
R_f (VII, 1 : 1) = 0,4

MS (EI): m/z = 290 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (D_6) DMSO): δ = 8,25 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO), 7,62 (bs, 1H, Ph), 7,50 (bs, 2H, NH_2), 7,30 (bs, 1H, Ph), 7,15 (bs, 1H, 7H), 4,60 - 4,78 (m, 1H, 5-H), 4,12 (Z, J = 7 Hz, 1H, 4-H), 3,70 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H), 3,35 - 3,45 (m, 2H, CH_2N), 1,80 (s, 3H, CH_3CO).

Analogicky ako je popísané v príklade 29 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 8.

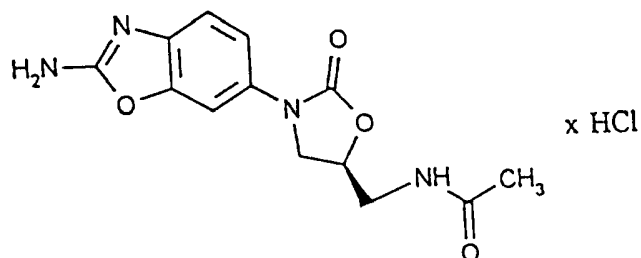
Tabuľka 8



Pr.	A	výtazok	t.t.	R _f	MS (EI) m/z (M ⁺ - Cl)
30		56	219-220	0,42 (II, 1:1)	290

Príklad 31

(5S)-3-(2-aminobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminoethyl)-oxazolidín-2-ón hydrochlorid



K roztoku 150 mg (0,52 mmól) zlučieniny z príkladu 29 v 35 ml metylalkoholu sa pridá 2,58 ml (2,58 mmól) 1 N kyseliny chlorovodíkovej v dietyléteri a potom 130 ml dietyléteru. Vypadnutá zrazenina sa odsaje, premyje sa dietyléterom a za vysokého vákua sa usuší.

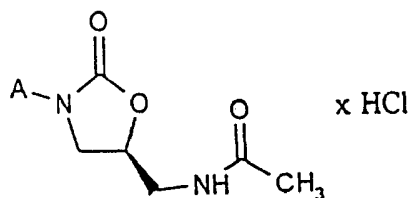
Výtazok: 170 mg (89 %)

t.t.: 226 až 227 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 8,8 - 9,2$ (bs, 1H, NH); 8,28 (t, $J = 4$ Hz, 1H, NHCO); 7,80 (s, 1H, Ph); 7,20 - 7,35 (m, 2H, Ph); 4,5 - 5,0 (m, 3H, 5-H, NH_2); 4,15 (t, $J = 7$ Hz, 1H, 4-H); 3,73 (dd, $J = 7$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H, 4-H); 3,40 (t, $J = 4$ Hz, 2H, CH_2N); 1,80 (s, 3H, CH_3CO).

Analogicky ako je popísané v príklade 31 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 9.

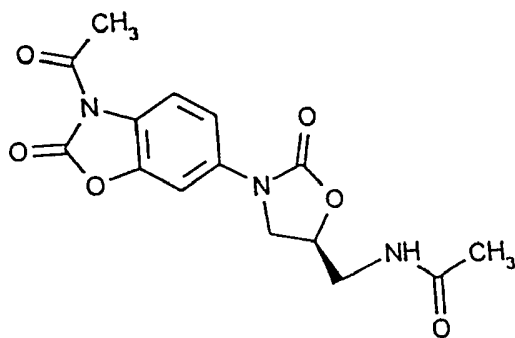
Tabuľka 9



Pr.	A	výtazok	t.t.
32		47	220

Príklad 33

(5S)-3-(3-acetyl-2-benzoxalinón-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



K roztoku 200 mg (0,68 mmól) zlúčeniny z príkladu 23 v 10 ml dimetylformamidu sa pridá 16,5 ml (0,68 mmól) hydridu sodného (80 % v parafíne) a reakčná zmes sa mieša po dobu 15 minút pri teplote miestnosti. Po ochladení na teplotu 0 °C sa prikvapká 50 µl (54 mg, 0,68 mmól) acetylchloridu a mieša sa ďalších 15 hodín pri teplote miestnosti. Kvôli spracovaniu sa rozpúšťadlo vo vákuu odtiahne, surový produkt sa vyberie do etylesteru kyseliny octovej a vody, vodná fáza sa trikrát extrahuje etylesterom kyseliny octovej, spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného, zahustia a získaný zvyšok sa prekryštalizuje z metylalkoholu.

Výťažok: 54 mg (23 %)

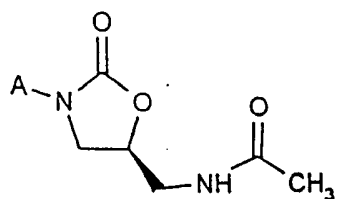
R_f (VII, 1 : 1): 0,62

MS (EI): m/z = 333 (M⁺)

¹H-NMR (D₆) DMSO): δ = 8,25 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO), 7,90 (d, J = 6 Hz, 1H, benzoxazolín 4-H), 7,72 (d, J = 1 Hz, 1H, benzoxazolín, 7-H), 7,33 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, benzoxazolín 5-H), 4,60 - 4,80 (m, 1H, 5-H), 4,15 (t, J = 6 Hz, 1H, 4-H), 3,73 (dd, J = 7 Hz, 4 Hz, 1H, 4-H), 3,55 (t, J = 4 Hz, 2H, CH₂N), 2,60 (s, 3-H, CH₃CO), 1,80 (s, 3H, CH₃CON).

Analogicky ako je popísané v príklade 33 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 10.

Tabulka 10

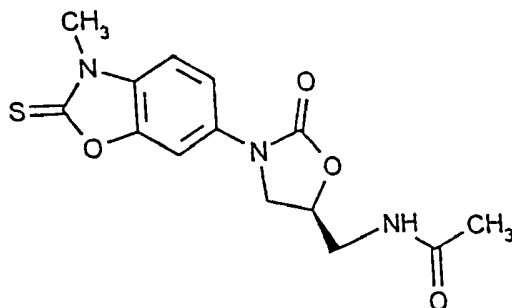


Pr.	A	výtazok	t.t.	R _f	[α] _D ²⁰ (DMSO)	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
34		49	224-225	0,25 (VII, 5:1)	-17,7° (c=0,5)	370
35		54	220-222	0,26 (VII, 5:1)	-23,2° (c=0,5)	440
36		82	223-224	0,36 (VII, 5:1)	-22,6° (c=0,5)	359 ^{a)}
37		53	243-244	0,20 (VII, 5:1)	-30,6° (c=0,5)	306
38		77	247-248	0,29 (VII, 1:1)	-19,9° (c=0,5)	381 ^{a)}
39		57	197-198	0,22 (VII, 5:1)	-23,0° (c=0,5)	378
40		29	210-212	0,25 (VII, 5:1)	-19,2° (c=1,0)	331
41		82	-	0,60 (VII, 1:1)	-	374
42		85	230-231 (Z)	0,53 (VII, 1:1)	-20,7° (c=1,0)	322

a) MS (EI), m/z (M⁺)

Príklad 43

(5S)-3-(3-metyl-2-benzoxazolin-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



767,9 mg (2,9 mmól) zlúčeniny z príkladu XXVIII a 511 mg (3,2 mmól) O-etylditiouhličitanu draselného v 15 ml etylalkoholu sa mieša po dobu 8 hodín pri teplote 70 °C, načo sa rozpúšťadlo odtiahne, získaný zvyšok sa zmieša s 20 ml dimetylformamidu a 410 mg (28,9 mmól) metyljodidu a reakčná zmes sa mieša po dobu 20 hodín pri teplote 150 °C. Po ochladení reakčnej zmesi sa k nej pridá 40 ml dichlórmetánu, vytvorená zrazenina sa odsaje, premyje sa dichlórmetánom a potom sa prevarí s metylalkoholom. Získaný zvyšok sa vysuší za vysokého vákua.

Výťažok: 602 mg (65 %)

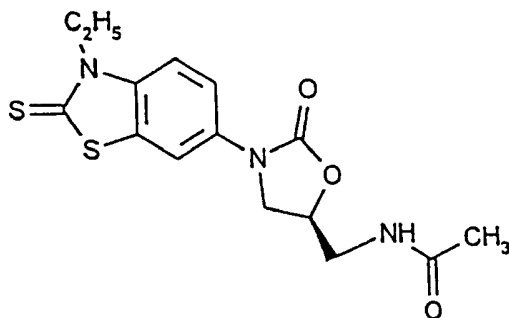
R_f (VII, 1:1) = 0,44

MS (CI): m/z = 322 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO: δ = 8,25 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO); 7,82 (s, 1H, Ph); 7,50 (s, 2H, Ph); 4,65 - 4,85 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, J = 7 Hz, 1H, 4-H); 3,25 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H); 3,14 (s, 3H, NCH_3); 3,40 - 3,50 (m, 2H, CH_2N); 1,82 (s, 3H, CH_3CO).

Príklad 44

(5S)-3-(3-etyl-benzotiazolintión-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



Miešaný roztok 303 mg (0,90 mmól) (5S)-3-(2-metyl-tio-benzo[4,4-d]tiazol-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ónu (príklad XXVI) v 3 ml bezvodého dimetylformamidu sa zmieša s 0,72 ml (9,00 mmól) jódetánu a zahrieva sa po dobu 23 hodín na teplotu 100 °C (teplota kúpeľa). Reakčná zmes sa potom ochladí, pridá sa 30 ml dietyléteru a vzniknutá medovitá zrazenina sa oddelí dekantáciou. Po chromatografickom čistení na 58g silikagélú (dichlórmetán/metylalkohol 95 : 5) sa získa 74 mg (25 %) v názve uvedenej zlúčeniny vo forme kryštálov.

t.t.: 224 °C

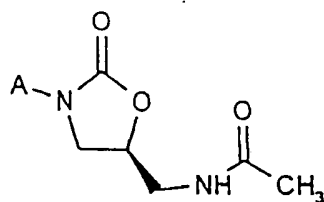
R_f = 0,15 (dichlórmetán : metanol 95 : 5)

MS (EI): m/z = 351 (M⁺)

¹H-NMR (D₆) DMSO): δ = 8,23 (m, 1H, NHCO), 7,96 (d, J = 1 Hz, 1H, benzotiazolón H-7), 7,73 (dd, J = 1,9 Hz, 1H, benzotiazolón, H-5), 7,63 (d, J = 9 Hz, 1H, benzotiazolón H-4), 4,76 (m, 1H, H-5), 4,46 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₃CH₂), 4,17 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cis), 3,80 (m, 1H, H-4 cis), 3,46 (m, 2H, CH₂N), 1,83 (s, 3H, COCH₃), 1,28 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂).

Analogicky ako je popísané v príklade 44 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 11.

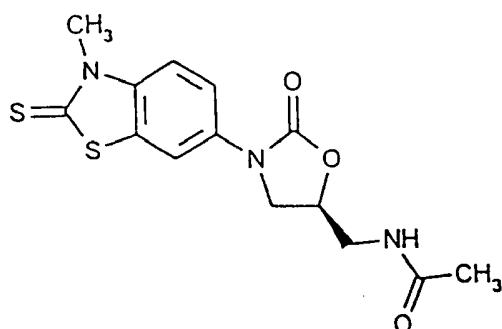
Tabuľka 11



Pr.	A	výťažok	t.t.	R _f	MS (EI) m/z (M + H) ⁺
45		16	197	0,14 (1,95:5)	366

Príklad 46

(5S)-3-(3-metyl-benzotiazolintión-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



83 mg (0,17 mmól) zlúčeniny z príkladu XXVI sa za miešania v substancii zahrieva po dobu 1,5 hodinu zo 125 °C na 150 °C. Získaný zvyšok sa ochladí, dobre sa premyje 250 ml vody, dobre sa rozmieša s 15 ml etylesteru kyseliny octovej a 5 ml etylalkoholu a nad sicapentom sa pri vysokom vákuu usuší. Získa sa takto 48 mg

(83 %) v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebných kryštálov.

t.t.: 253 °C (rozkl.)

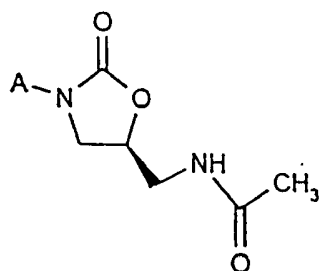
R_f = 0,10 (dichlórmetán : metanol 95 : 5)

MS (FAB): m/z = 338 (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 8,28 (m, 1H, NHCO), 7,91 (d, J = 1 Hz, 1H, benzotiazolintión H-7), 7,72 (dd, J = 1, 9 Hz, 1H, benzotiazolintión, H-5), 7,56 (d, J = 9 Hz, 1H, benzotiazolintión H-4), 4,78 (m, 1H, H-5), 4,15 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cis), 3,75 (m, 4H, CH₃, H-4 trans), 3,43 (m, 2H, CH₂N), 1,85 (s, 3H, COCH₃).

Analogicky ako je popísané v príklade 24 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 12.

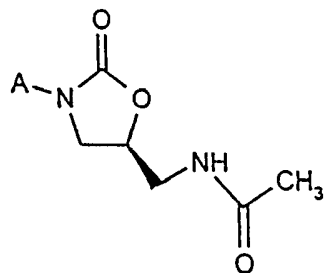
Tabuľka 12



Pr.	A	výtazok	R _f	MS (DCI) m/z (M ⁺ +H)
47		100	0,44 (I, 10:1)	324
48		78	0,71 (I, 5:1)	348
49		73	0,16 (I, 10:1)	362
50		62	0,38 (I-10:1)	322
51		77	0,23 (I, 10:1)	346
52		86	0,22 (I, 10:1)	360

Analogicky ako je popísané v príklade 33 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 13.

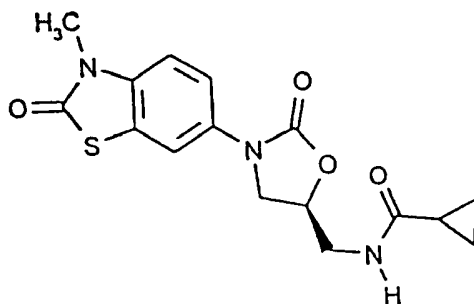
Tabuľka 13



	A		R _f	MS (DCI) m/z (M ⁺ +H)
53		50	0,14 (VII, 5:1)	306

Príklad 54

(5S)-3-(3-metyl-2-benzotiazolinón-6-yl)-5-(cyklopropyl-karbonylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



4,74 g (0,015 mól) (5S)-3-(3-metyl-2-benzotiazolinón-6-yl)-5-(aminometyl)-oxazolidín-2-ón hydrochloridu (príklad 13) sa predloží v 150 ml dichlórmétánu pri teplote asi 5 °C pod argónovou atmosférou a potom sa postupne prikvapká 4,5 ml (0,033 mól) trietylaminu a 1,35 ml (0,015 mól) chloridu kyseliny cyklopropánkarboxylovej. Reakčná zmes sa mieša jednu hodinu pri teplote miestnosti, potom sa zmieša s vodou, organická fáza sa oddelí a rozpúšťadlo sa odtiahne. Získaný surový produkt sa čistí na silikageli (pohyblivá fáza : dichlórmétán/metylalkohol 100 : 2) a potom sa rozotrie so zmesou dichlórmétánu a petroléteru.

Výťažok: 5,1 g (98 %)

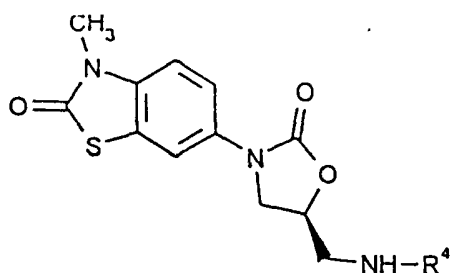
t.t.: 190 až 192 °C

R_f (I, 100 : 2): 0,15

MS (DCI, NH_3): $m/z = 348$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Analogicky ako je popísané v príklade 54 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 14.

Tabuľka 14

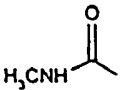


Pr.	R ⁴	acylačný prostried.	výťažok	t.t.	R _f	MS(Cl) m/z (M ⁺ +H)
55			26	182-184	0,13 (I, 100:5)	325 ^a
56			58	186-188	0,12 (I, 100:2)	336
57			76	185-188	0,25 (I, 100:5)	350
58			79	218-220	0,29 (I, 100:5)	350
59			68	190-192	0,24 (I, 100:5)	364
60			63	213-215	0,28 (I, 100:5)	364
61			69	-	0,15 (I, 100:5)	364
62			74	195-197	0,20 (I, 100:5)	379 ^a
63			74	211-213	0,39 (I, 100:5)	376
64		(F ₃ CCO) ₂ O	50	198-200	0,14 (I, 100:2)	375 ^b

Tabuľka 14 (pokračovanie)

Pr.	R ¹	acylačný prostried.	výťažok	t.t.	R _f	MS(Cl) m/z (M ⁺ +H)
65			52	208-210	0,40 (I, 100:5)	339 ^b
66			45	192-194	0,48 (I, 100:5)	373 ^a
67			37	106-108	0,37 (I, 100:5)	407 ^a
68			29	113-115	0,10 (I, 100:2)	-
69			26	230-232	0,26 (I, 100:5)	397 ^a
70			48	173-175	0,13 (I, 100:2)	337 ^b
71			51	143-145	0,40 (I, 100:5)	369 ^a
72			41	148-150	0,33 (I, 100:5)	383 ^a
73			46	168-170	0,40 (I, 100:5)	397 ^a
74			25	183-185	0,59 (I, 100:5)	414
75			41	181-183	0,56 (I, 100:5)	385 ^a
76			31	187-189	0,13 (I, 100:2)	391 ^a
77			49	228-230	0,25 (I, 100:2)	406 ^a

Tabuľka 14 (pokračovanie)

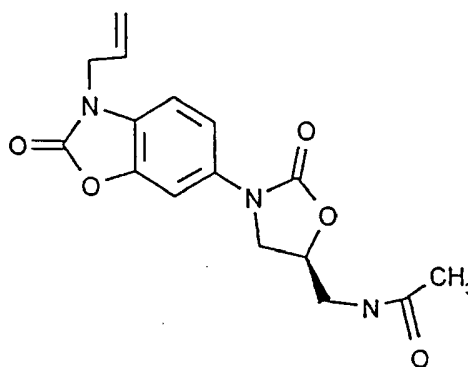
Pr.	R ¹	acylačný prostried.	výťažok	t.t.	R _f	MS(Cl) m/z (M ⁺ +H)
78		H ₃ C-NCO	85	188-191	0,39 (1, 9:1)	337
79	H ₃ C-SO ₂ -	H ₃ C-SO ₂ Cl	35	188-190	0,27 (1, 100:5)	375 ^a

a) MS (Cl, NH₃): m/z (M+NH₄⁺)

b) MS (EI): m/z (M⁺)

Príklad 80

(5S)-3-(3-allyl-2-benzoxazolinón-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



Roztok 174 mg (0,6 mmól) zlúčeniny z príkladu 23 a 140 µl (0,9 mmól) diazabicykloundecénu DBU v 10 ml dimetylformamidu sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote 40 až 50 °C, načo sa pridá 50 µl (0,6 mmól) allylbromidu a reakčná zmes sa mieša ďalších 14 hodín pri teplote 100 °C. Rozpúšťadlo sa potom vo vákuu odtiahne a získaný zvyšok sa čistí chromatograficky.
Výťažok: 155 mg (78 %)

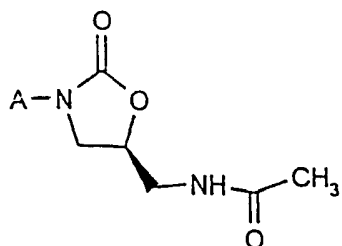
R_f (I, 10 : 1) = 0,33

MS (EI): m/z = 331 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (D_6) DMSO): δ = 8,25 (bt, 1H, NHCO), 7,70 (d, 1H, benzoxazolín 7-H), 7,25 (dd, 1H, benzoxazolín, 5-H), 7,15 (d, 1H, benzoxazolín 4-H), 5,80 - 6,05 (m, 1H, C=CH), 5,10 - 5,70 (m, 2H, C=CH₂), 4,80 (m, 1H, 5-H) 4,45 (d, 2H, CH₂C=C), 4,10 (t, 1H, 4-H), 3,70 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (bt, 2H, CH₂N), 1,80 (s, 3H, CHOCH₃).

Analogicky ako je popísané v príklade 80 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 15.

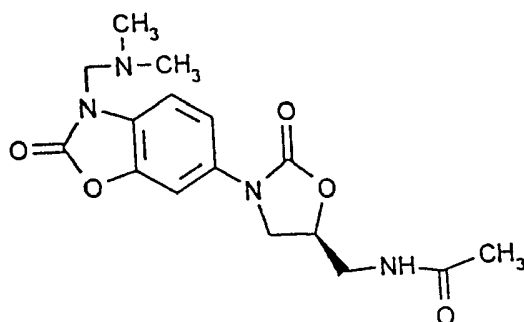
Tabuľka 15



Pr.	A	výtazok	R _f	MS (DCI) m/z (M ⁺ +H)
81		49	0,37 (I, 10:1)	320
82		69	0,23 (I, 10:1)	334
83		50	0,26 (I, 10:1)	348
84		59	0,28 (I, 10:1)	362
86		51	0,10 (I, 10:1)	336
85		24	0,25 (I, 10:1)	348

Príklad 87

(5S)-3-(3-dimethylaminometyl-2-benzoxazolinón-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



Zmes 290 mg (1,0 mmól) zlúčeniny z príkladu 23, 140 μ l 30 % roztoku formaldehydu vo vode, 150 μ l 51 % roztoku dimetylamínu vo vode a 10 ml etylalkoholu sa mieša po dobu 16 hodín pri teplote 80 °C. Vytvorená zrazenina sa pri teplote miestnosti odfiltruje, premyje sa petroléterom a za vysokého vákua sa usuší. Výťažok: 86 %

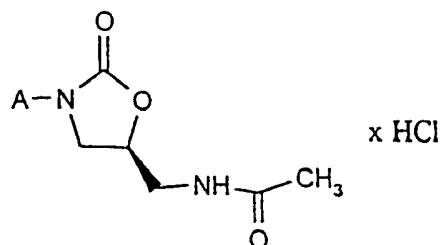
R_f (II, 5:1) = 0,24

MS (DCI, NH_3): m/z = 349 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 8,25 (bt, 1H, NHCO), 7,65 (d, 1H, Ar 7-H), 7,40 (d, 1H, Ar 4-H); 7,25 (dd, 1H, Ar 5-H), 4,70 (m, 1H, 5-H), 4,60 (s, 2H, NCH_2N), 4,75 (t, 1H, 4-H), 3,75 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (t, 2H, CH_2N), 2,30 (s, 6H, NCH_3), 1,80 (s, 3H, COCH_3).

Analogicky ako je popísané v príklade 31 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 16.

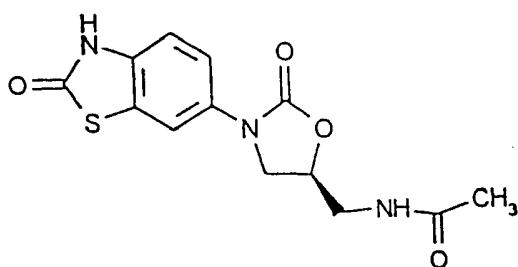
Tabuľka 16



Pr.	A	výtazok
88		97

Príklad 89

(5S)-3-(2-benzotiazolinón-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



Zmes 95 g (0,28 mól) zlučieniny z príkladu XXV a 200 g (0,37 mól) Oxone^R (monopersíran draselný tripelsol) v 5 l vody sa mieša po dobu 24 hodín pri teplote miestnosti. Po prídavku 1 l 2-propylalkoholu sa vytvorená zrazenina odparí a získaný zvyšok sa čistí chromatografiou. Získa sa takto 84,6 g (81 %)

(5S)-3-(2-metylsulfonyl-2-benzotiazolinón-6-yl)-5-(acetaminometyl)-oxazolidinónu. 2 g (5,4 mmól) tejto zlúčeniny sa v 50 ml vody a 10 ml trietylaminu zahrieva po dobu 14 hodín k varu pod spätným chladičom a po odtiahnutí prchavých súčastí sa získaný zvyšok čistí pomocou chromatografie.

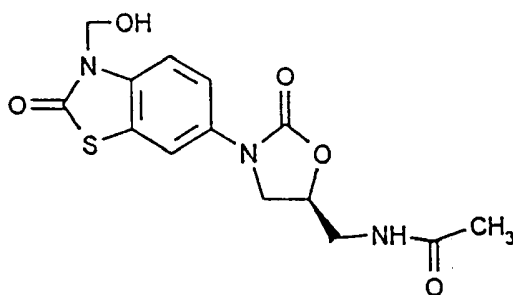
Výťažok: 1,15 g (69 %)

t.t.: 223 °C

MS (Cl), $m/z = 325 (M^+NH_4^+)$.

Príklad 90

(5S)-3-(3-hydroxymetyl-2-benzotiazolinón-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



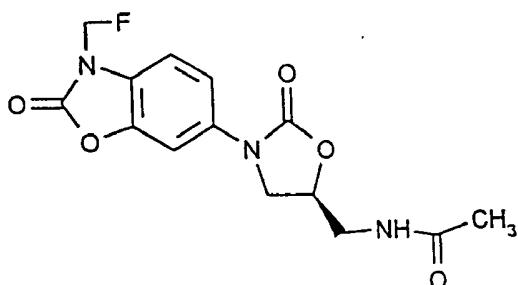
Zmes 308 mg (1,0 mmól) zlúčeniny z príkladu 89 a 0,13 ml 37 % roztoku formaldehydu v 1 ml vody sa mieša po dobu 14 hodín pri teplote 70 až 80 °C. Získaná zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a usuší sa.

Výťažok: 280 mg (83 %)

t.t.: 192 °C

Príklad 91

(5S)-3-(3-fluórmetyl-2-benzotiazolinón-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



K suspenzii 100 ml (311 mmól) zlúčeniny z príkladu 42 a 10 ml dichlórmétanu sa pri teplote -50°C pridá 61 μl (466 mmól) dietylaminosírotrifluoridu (DAST), reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a mieša sa ďalších 52 hodín. Potom sa zmieša s 5 ml nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného, mieša sa po dobu 10 minút a organická fáza sa potom premyje vodou. Pritom vypadnutá zrazenina sa odsaje a organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a odparí.

Výťažok: 25 mg (25 %)

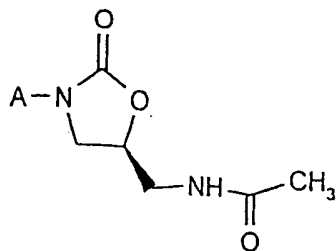
$R_f = 0,22$ (VII, 5:1)

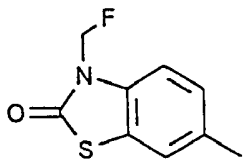
MS (EI): $m/z = 323$ (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 8,25$ (bs, 1H, NHCO), 7,72 (d, 1H, Ar-H-2), 7,55 (d, 1H, Ar-H-4), 7,32 (dd, 1H, Ar-H-5), 6,05 (d, 2H, CH_2F), 4,70 (m, 1H, H-5), 4,10 (t, 1H, H-4), 3,75 (d, 1H, H-4), 3,40 (m, 2H, CH_2N), 1,85 (s, 3H, COCH_3).

Analogicky ako je popísané v príklade 91 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 17.

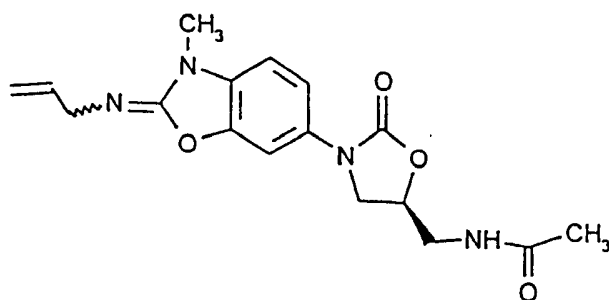
Tabuľka 17



Pr.	A	výtazok		R _f
92		74	185	0,54 (I, 9:1)

Príklad 93

(5S)-3-(2-(allylamino)-3-metyl-2,3-dihydrobenzoxazol
-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



Zmes 0,30 g (0,694 mól) zlúčeniny z príkladu XXXV, 0,29 g (3,33 mól) allylbromidu a 0,38 g (2,77 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 4 ml etylalkoholu sa zahrieva po dobu 11 hodín pod spätným chladičom. Kvôli spracovaniu sa zmes odsaje, filtrát sa vo vákuu zahustí, usuší a chromatograficky sa čistí. Takto získaná olejovitá kvapalina sa rozpustí v etylesteri kyseliny octovej a produkt sa vyzráža petroléterom.
Výtazok: 0,015 g (6 %)

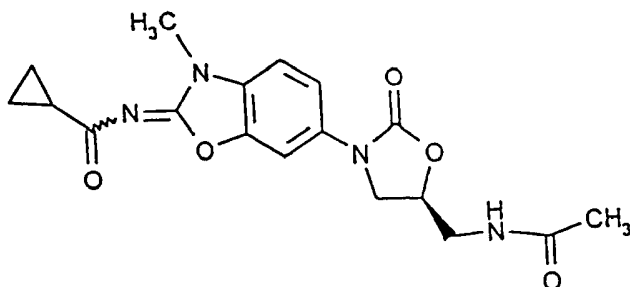
R_f (VII, 1:1) = 0,47

MS (EI): m/z = 344 (M⁺)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8,24 (t, 1H, NHCO), 7,52 (d, 1H, Ar 7-H), 7,15 (dd, 1H, Ar 5-H), 7,03 (d, 1H, Ar 4-H), 5,72-6,07 (m, 1H, HC=C), 5,22 (dq, 1H H₂C=C), 5,03 (dq, 1H, H₂C=C), 4,70 (m, 1H, 5-H), 4,10 (t, 1H, 4-H), 3,98 (m, 2H, CH₂N), 3,72 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (t, 2H, CH₂N), 3,33 (s, 3H, NCH₃), 1,82 (s, 3H, COCH₃).

Príklad 94

(5S)-3-(2-cyklopropylkarbonylimino-3-metyl-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



K suspenzii 304 mg (0,703 mmól) zlúčeniny z príkladu XXXV v 10 ml tetrahydrofuránu sa pridá 310 μ l (2,2 mmól) trietylaminu a potom sa pri teplote 0 °C prikvapká 100 μ l (11 mmól) chloridu kyseliny cyklopropánkarboxylovej. Po jednej hodine sa reakčná zmes vleje do ľadovej vody, vodná fáza sa nasýti chloridom sodným, trikrát sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného, rozpúšťadlo sa odtiahne a získaný zvyšok sa kryštalizuje z dichlórmetánu.

Výťažok: 196 mg (75 %)

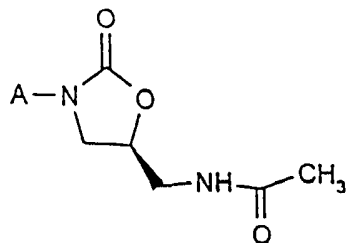
$R_f = 0,45$ (VII, 1:1)

MS (DCI/ NH_3): $m/z = 373$ ($\text{M}^+ + \text{H}$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 8,25$ (bt, 1H, NHCO), 7,75 (s, 1H, Ar), 7,40 (bs, 2H, Ar), 4,75 (m, 1H, H-5), 4,15 (t, 1H, H-4), 3,40 (m, 5H, CH_2N , CH_3), 1:90 (s, 3H, COCH_3), 1,70 (m, 1H, Cpr-H), 0,70-0,95 (m, 4H, Cpr-H).

Analogicky ako je popísané v príklade 94 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 18.

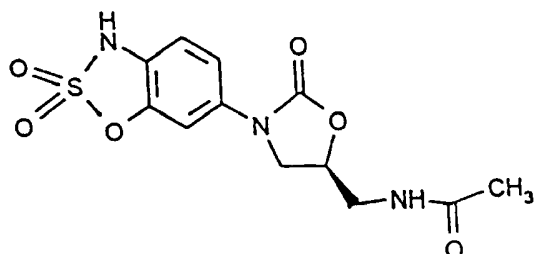
Tabuľka 18



Pr.	A	acylačný prostriedok	výťaž.	R _f	MS (Cl) m/z (M ⁺ +H)
95			79	0,53 (VII, 1:1)	389
96			36	0,35 (VII, 1:1)	347
97			38	0,53 (VII, 1:1)	449
98			32	0,43 (VII, 1:1)	439
99			62	0,44 (VII, 1:1)	470
100		H ₃ C-NCO	46	0,26 (VII, 1:1)	362
101		BrCN	44	0,37 (VII, 1:1)	330

Príklad 102

(5S)-3-(3-aza-1-oxa-2-tiaindán-2-dioxid-6-yl)-5-(acetylaminometyl)-oxazolidín-2-ón



K zmesi z 0,5 g (1,88 mmól) zlúčeniny z príkladu 23, 0,63 ml (4,52 mmól) trietylaminu a 20 ml bezvodého dichlórmetánu sa pri teplote -5°C pridá po kvapkách roztok 0,17 ml (2,07 mmól) sulfurylchloridu v 5 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote -5°C , ďalej po dobu 14 hodín pri teplote miestnosti a nakoniec sa zmieša s vodou. Organická fáza sa trikrát premyje dichlórmetánom, spojené vodné fázy sa nasýtia chloridom sodným a štyrikrát sa extrahujú etylesterom kyseliny octovej. Etylesterové fázy sa spoja, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa vo vákuu odtiahne.

Výťažok: 98 mg (16 %)

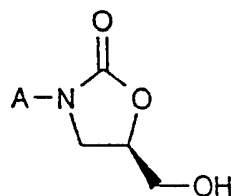
R_f (VII, 1:1) = 0,17

MS (FAB): m/z = 326 (M^+-H)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 8,25 (t, 1H, NHCO), 7,50 (d, 1H, Ar 7-H), 7,27 (dd, 1H, Ar 5-H), 7,05 (d, 1H, Ar 4-H), 4,70 (m, 1H, 5-H), 4,05 (t, 1H, 4-H), 3,65 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (t, 1H, CH_2N), 1,80 (s, 3H, COCH_3).

Analogicky ako je popísané v príklade 1 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 19.

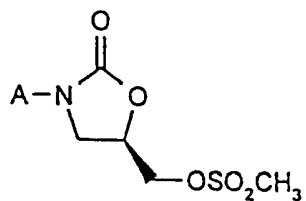
Tabuľka 19



Pr.	A	výťažok	t.t.	R _f	MS m/z
103		76	156	0,32 (I, 100:5)	312 (M+NH ₄ ⁺)
104		62	157	0,33 (I, 100:5)	326 (M+NH ₄ ⁺)
105		50	-	0,12 (II, 1:1)	296 (M+NH ₄ ⁺)

Analogicky ako je popísané v príklade 5 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 20.

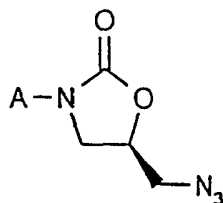
Tabuľka 20



Pr.	A	výtlačok	t.t.	R _f	MS m/z
106		86	150	0,52 (I, 100:5)	-
107		100	-	0,58 (I, 100:5)	-
108		95	-	0,31 (VII, 5:1)	357 (M+H ⁺)

Analogicky ako je popísané v príklade 9 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 21.

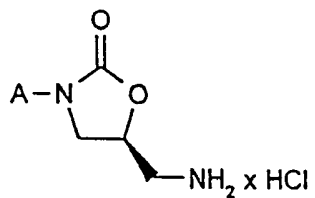
Tabuľka 21



Pr.	A	výtazok	t.t.	R _f	MS m/z
109		93	180-183	0,69 (I, 100:5)	-
110		91	-	0,69 (I, 100:5)	-
111		88	-	0,27 (VII, 5:1)	304 (M+H ⁺)

Analogicky ako je popísané v príklade 13 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 22.

Tabuľka 22

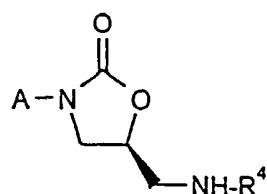


Pr.	A	výtlačok	t.t.	R _f	MS m/z
112		91	258 (Z)	0,25 (I, 9:1)	311 (M+NH ₄ ⁺)
113		90	231 (Z)	0,19 (I, 9:1)	325 (M+NH ₄ ⁺)
114 ^a		100	-	0,21 (I, 10:1)	295 (M+NH ₄ ⁺)

^a izolované ako voľný amín analogicky ako v pr. XXVII

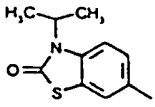
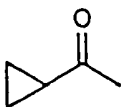
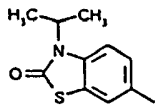
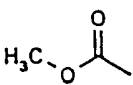
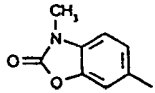
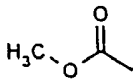
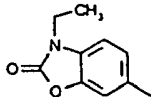
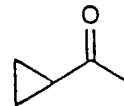
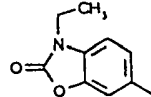
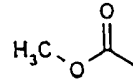
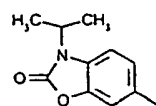
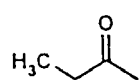
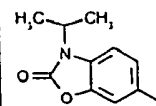
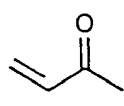
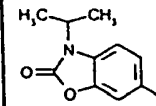
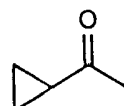
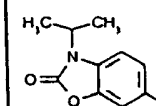
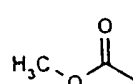
Analogicky ako je popísané v príklade 24 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 23.

Tabuľka 23

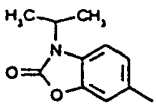
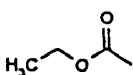
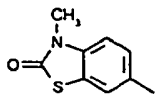
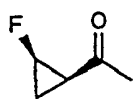
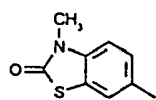
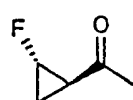
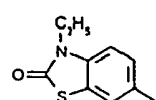
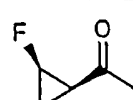
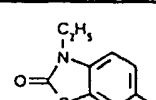
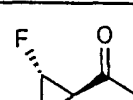


Pr.	A	R ⁴	výtazok	t.t.	R _f	MS m/z
115			73	175	0,26 (I, 100:5)	350 (M+H ⁺)
116			74	191	0,28 (I, 100:5)	362 (M+H ⁺)
117			55	142	0,50 (I, 100:5)	352 (M+H ⁺)
118			51	129	0,45 (I, 100:5)	383 (M+H ⁺)
119			64	132	0,20 (I, 100:5)	367 (M+H ⁺)
120			69	143	0,35 (I, 100:5)	363 (M ⁺)

Tabuľka 23 (pokračovanie)

Pr.	A	R ¹	výťažok	t.t.	R _f	MS m/z
121			57	143	0,38 (I, 100:5)	375 (M ⁺)
122			64	151	0,39 (I, 100:5)	383 (M+NH ₄ ⁺)
123			53	-	0,40 (I, 10:1)	339 (M+H ⁺)
124			69	-	0,46 (I, 10:1)	346 (M+H ⁺)
125			48	-	0,43 (I, 10:1)	353 (M+H ⁺)
126			82	-	0,44 (I, 10:1)	334 (M+H ⁺)
127			90	-	0,45 (I, 10:1)	348 (M+H ⁺)
128			86	-	0,45 (I, 10:1)	360 (M+H ⁺)
129			85	-	0,49 (I, 10:1)	350 (M+H ⁺)

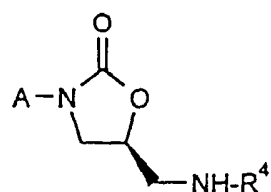
Tabuľka 23 (pokračovanie)

Pr.	A	R ^d	výtlačok	t.t.	R _f	MS m/z
130			48	-	0,71 (I, 10:1)	443 (M+NH ₄ ⁺)
131 ^a		 (rac)	57	-	0,26 (I, 100:5)	366 (M+H ⁺)
132 ^a		 (rac)	56	-	0,31 (I, 100:5)	366 (M+H ⁺)
133 ^a		 (rac)	37	209	0,37 (I, 100:5)	397 (M+NH ₄ ⁺)
134 ^a		 (rac)	72	182	0,34 (I, 100:5)	397 (M+NH ₄ ⁺)

^a získané zo zodpovedajúcich karboxylových kyselín s 1-hydroxybenzotriazolom (HOBT), N-etyl-N'-(3-dimetylamino)-karbodiimidom (EDC)

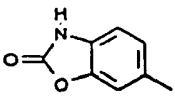
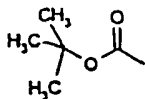
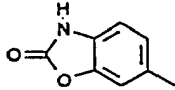
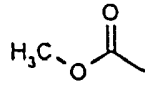
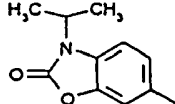
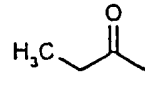
Analogicky ako je popísané v príklade 24 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 24.

Tabuľka 24



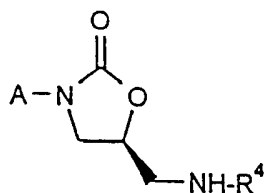
Pr.	A	R ⁴	výtazok	R _f	MS m/z
135			65	0,29 (I, 10:1)	368 (M+H ⁺)
136			93	0,44 (I, 10:1)	-
137			100'	0,13 (I, 10:1)	465 (M+H ⁺)
138			79	0,26 (I, 10:1)	323 (M+NH ₄ ⁺)
139			96	0,71 (I, 10:1)	409 (M+NH ₄ ⁺)

Tabuľka 24 (pokračovanie)

Pr.	A	R ¹	výťažok	R _f	MS m/z
140			49	0,34 (1, 10:1)	367 (M+NH ₄ ⁺)
141			66	-	325 (M+NH ₄ ⁺)
142			82	0,38 (1, 10:1)	348 (M+H ⁺)

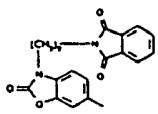
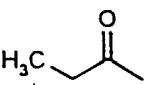
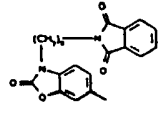
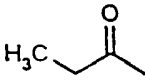
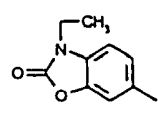
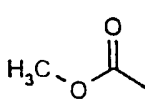
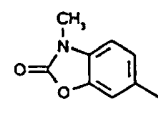
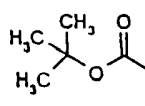
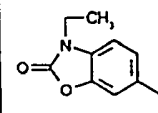
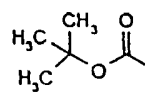
Analogicky ako je popísané v príklade 80 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 25.

Tabuľka 25



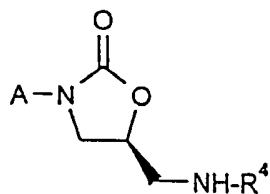
Pr.	A	R ⁴	výťažok	R _f	MS m/z
143			65	0,32 (I, 10:1)	397 (M+H ⁺)
144			74	0,52 (I, 10:1)	337 (M+H ⁺)
145			64	0,37 (I, 10:1)	351 (M+NH ₄ ⁺)
146			85	0,32 (I, 10:1)	365 (M+NH ₄ ⁺)
147			36	-	379 (M+NH ₄ ⁺)
148			76	0,81 (I, 10:1)	454 (M+H ⁺)

Tabuľka 25 (pokračovanie)

Pr.	A	R ⁴	výťažok	R _f	MS m/z
149			41	0,31 (I, 10:1)	496 (M+NH ₄ ⁺)
150			73	0,30 (I, 10:1)	493 (M+H ⁺)
151			90	0,43 (I, 10:1)	353 (M+H ⁺)
152			23	0,49 (I, 10:1)	381 (M+H ⁺)
153			63	0,48 (I, 10:1)	395 (M+NH ₄ ⁺)

Analogicky ako je popísané v príklade V sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 26.

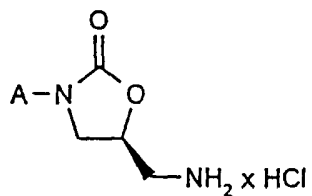
Tabuľka 26



Pr.	A	R ⁴	výtlačok	t.t.	R _f	MS m/z
154			31	166	0,61 (I, 9:1)	353 (M+NH ₄ ⁺)
155			63	120	0,65 (I, 9:1)	350 (M+H ⁺)

Analogicky ako je popísané v príklade 31 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 27.

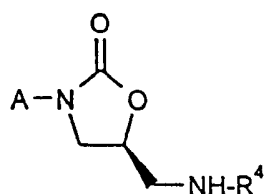
Tabuľka 27



Pr.	A	výťažok	MS m/z
156		70	-
157		93	278 (M ⁺ -Cl)
158		97	309 (M+NH ₄ ⁺ -Cl)

Analogicky ako je popísané v príklade 9 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 28.

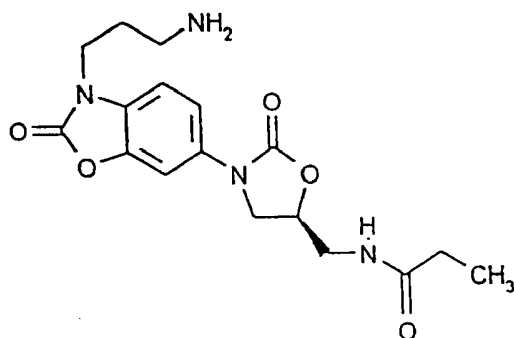
Tabuľka 28



Pr.	A	R ⁴	výtlačok	R _f	MS m/z
159			95	0,29 (1, 10:1)	392 (M+NH ₄ ⁺)

Príklad 160

(5S)-3-(3-(3-aminopropyl)-2-benzoxazolinón-6-yl)-5-(propiónaminometyl)-2-oxazolidinón



Suspenzia zlúčeniny z príkladu 150 (328 mg, 0,67 mmól) v etylalkohole (20 ml) sa zmieša so 40 % metylamínom (vo vode, 320 μ l, 4,1 mmól), mieša sa po dobu 3 hodiny pri teplote 70 °C a po dobu jednej hodiny k varu pod spätným chladičom. Vypadnutá zrazenina sa odsaje a usuší.

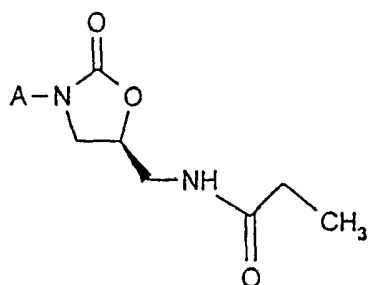
Výťažok: 123 mg (51 %)

R_f (I, 10:1) = 0,21

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 8,10 (bt, 1H, NH), 7,18 (d, 1H, Ar-H), 7,08 (d, 1H, Ar-H), 6,81 (dd, 1H, Ar-H), 6,60 (bs, 2H, NH_2), 4,70 (m, 1H, 5-H), 4,10 (t, 1H, 4-H), 3,70 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (m, 4H, CH_2N), 3,20 (m, 2H, CH_2N), 2,10 (q, 2H, COCH_2), 1,90 (m, 2H, CH_2), 0,95 (t, 3H, CH).

Analogicky ako je popísané v príklade 160 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 29.

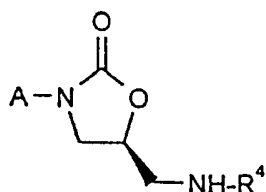
Tabuľka 29



Pr.	A	výťažok	R_f	MS m/z
161		17	0,30 (I, 10:1)	347 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Analogicky ako je popísané v príklade XXXVII sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 30.

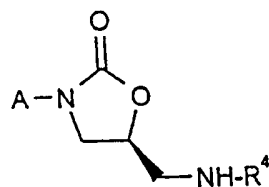
Tabuľka 30



Pr.	A	R ⁴	výtlačok	R _f	MS m/z
162			13	0,01 (1, 10:1)	375 (M+H ⁺)
163			32	0,01 (1, 10:1)	364 (M+H ⁺)
			100	0,11 (1, 100:1)	-

Analogicky ako je popísané v príklade 31 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 31.

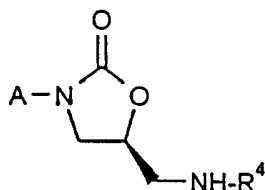
Tabuľka 31



Pr.	A	R ⁴	výtlačok	MS m/z
165			25	-
166			60	363 (M+H ⁺)
167			31	-

Analogicky ako je popísané v príklade 33 sa získajú zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 32.

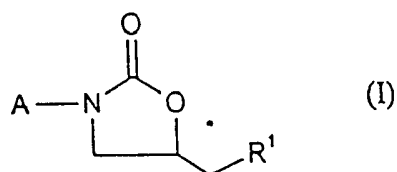
Tabuľka 32



Pr.	A	R ⁴	výtlačok	R _f	MS m/z
168			43	0,55 (I, 10:1)	445 (M+NH ₄ ⁺)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Heteroatóm obsahujúce benzocyklopentánnoxazolidinóny všeobecného vzorca I



v ktorom

R^1 znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca $-OR^2$, $O-SO_2R^3$ alebo $-NR^4R^5$,

pričom

R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami alebo ochrannú skupinu hydroxyskupiny,

R^3 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami a

R^4 a R^5 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkoxylovú skupinu so vždy až 8 uhlíkovými atómami alebo ochrannú skupinu aminoskupiny,

alebo

R^4 a R^5 znamenajú skupinu vzorca $-\text{CO}-R^6$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)(\text{OR}^8)$
alebo $-\text{SO}_2-R^9$,

pričom

R^6 znamená cykloalkylovú alebo halogénom substituovanú
cykloalkylovú skupinu so vždy 3 až 6 uhlíkovými
atómami, trifluórmetylovú skupinu, priamu alebo
rozvetvenú alkoxylovú skupinu s až 8 uhlíkovými
atómami, fenylovú skupinu, benzyloxyskupinu alebo
vodíkový atóm, alebo

R^6 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo
alkenylovú skupinu so vždy až 8 uhlíkovými atómami,
ktoré sú prípadne substituované kyanoskupinou,
atómom halogénu alebo trifluórmetylovou skupinou,
alebo

priamou alebo rozvetvenou tioalkylovou alebo
acylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami,
alebo

skupinu vzorca $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

pričom

R^{10} a R^{11} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú
vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu
alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6
uhlíkovými atómami,

alebo

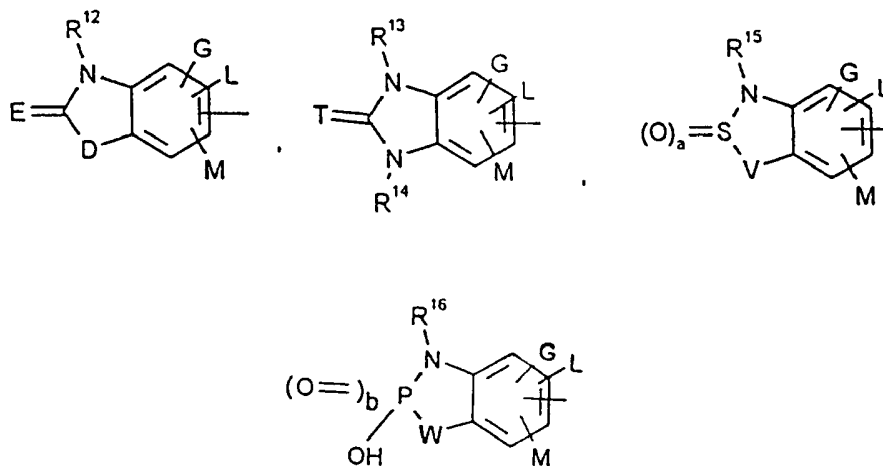
päťčlenný aromatický heterocyklus s až 3
heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík
a/alebo kyslík, ktorý je prípadne substituovaný
priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až
3 uhlíkovými atómami,

R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm
alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až

4 uhlíkovými atómami a

R^9 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

A znamená zvyšok vzorca



pričom

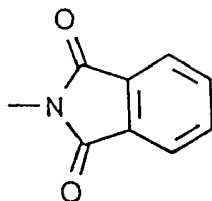
G, L a M sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, karboxyskupinu, atóm halogénu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo skupinu $-CO-NR^{17}R^{18}$,

pričom

R^{17} a R^{18} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

R^{12} znamená vodíkový atóm, cykloalkylkarbonylovú alebo cykloalkylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami, priamu alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu so vždy až 10

uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované kyanoskupinou, azidovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, pyridylovou skupinou, atómom halogénu, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxykarbonylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami, benzyloxykarbonylovou skupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami, cykloalkylovou skupinou s 3 až 6 uhlíkovými atómami a/alebo skupinou vzorca $-(CO)_c-NR^{19}R^{20}$, $R^{21}-N-SO_2-R^{22}$, $R^{23}R^{24}-N-SO_2-$, $R^{25}-S(O)_d-$ alebo



pričom

c znamená číslo 0 alebo 1,

R^{19} , R^{20} a R^{21} majú význam uvedený vyššie pre R^{17} a R^{18} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne, alebo tvoria spoločne s dusíkovým atómom päťčlenný až šesťčlenný nasýtený heterocyklus s prípadne ďalším heteroatómom zo skupiny zahrňujúcej dusík, síru a/alebo kyslík, ktorý sám môže byť prípadne na ďalšom dusíkovom atóme substituovaný priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo acylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atómami,

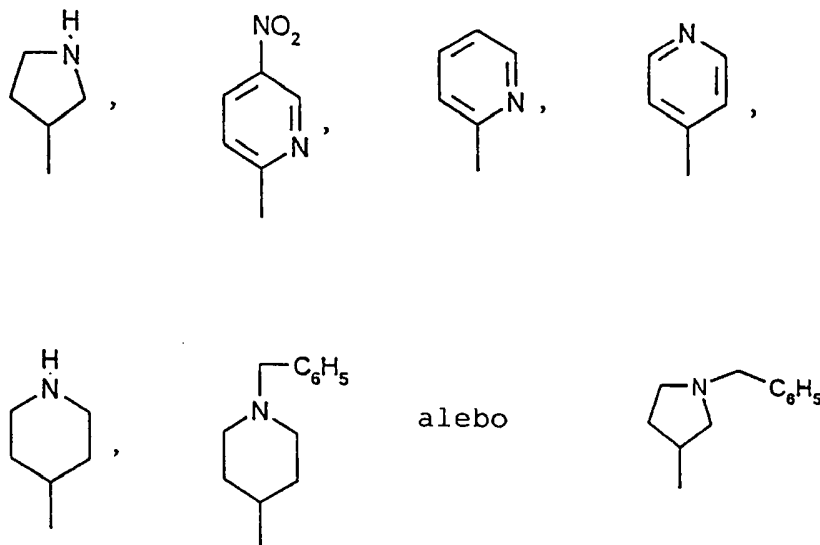
R^{23} a R^{24} majú význam uvedený vyššie pre R^{17} a R^{18} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

d znamená číslo 0, 1 alebo 2,

R^{24} a R^{25} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú priamu

alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, benzylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu,
alebo

R¹² znamená zvyšok vzorca



alebo znamená skupinu vzorca -COCCl_3 , alebo priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná trifluórmetylovou skupinou, trichlórmetyleovou skupinou alebo skupinou vzorca -OR^{26} , pričom

R²⁶ 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

znamená skupinu vzorca $\text{-(CO)}_e\text{-NR}^{27}\text{R}^{28}$, $\text{-NR}^{29}\text{-SO}_2\text{R}^{30}$, $\text{R}^{31}\text{R}^{32}\text{-N-SO}_2$ alebo $\text{R}^{33}\text{-S(O)}_f$, pričom

e má význam uvedený vyššie pre c a je s ním rovnaký alebo rozdielny,

R^{27} , R^{28} a R^{29} majú významy uvedené vyššie pre R^{19} , R^{20} a R^{21} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R^{31} a R^{32} majú významy uvedené vyššie pre R^{17} a R^{18} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

f má význam uvedený vyššie pre d a je s ním rovnaký alebo rozdielny, a

R^{30} a R^{33} majú významy uvedené vyššie pre R^{22} a R^{25} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

D znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

E znamená kyslíkový atóm, atóm síry alebo skupinu vzorca NH,

T znamená kyslíkový atóm alebo skupinu NH a

R^{13} a R^{14} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

alebo

T znamená atóm síry,

s tým opatrením, že R^{13} a R^{14} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} , ale neznamenaajú vodíkový atóm,

alebo v prípade, že R^{12} , R^{13} a R^{14} neznamenaajú vodíkový atóm, E a/alebo T znamenajú skupinu NR^{34} , pričom

R^{34} má s výnimkou vodíka význam uvedený vyššie pre R^{12} a je s ním rovnaký alebo rozdielny, alebo

R^{34} znamená kyanoskupinu alebo skupinu vzorca $-CO_2R^{35}$, pričom

R^{35} znamená benzylovú alebo fenylovú skupinu, ktoré sú

prípadne substituované nitroskupinou alebo atómom halogénu,

V a W majú význam uvedený vyššie pre D alebo vyššie uvedené skupiny $N-R^{14}$ a je s nimi rovnaký alebo rôzny,

a znamená číslo 1 alebo 2,

b znamená číslo 0 alebo 1 a

R^{15} a R^{16} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

a ich tautomérne formy, izoméry a soli.

2. Heteroatóm obsahujúce benzocyklopentánnoxazolidinóny podľa nároku 1, všeobecného vzorca I

v ktorom

R^1 znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca $-OR^2$, $O-SO_2R^3$ alebo $-NR^4R^5$,

pričom

R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

R^3 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu a

R^4 a R^5 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkoxylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami,

terc.-butoxykarbonylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

alebo

R^4 alebo R^5 znamenajú skupinu vzorca $-\text{CO}-R^6$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)(\text{OR}^8)$ alebo $-\text{SO}_2-R^9$,

pričom

R^6 znamená cyklopropylovú skupinu, fluórom substituovanú cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, benzyloxyskupinu alebo vodíkový atóm, alebo

R^6 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované kyanoskupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu alebo trifluórmetylovou skupinou, alebo

priamu alebo rozvetvenú tioalkylovú alebo acylovú skupinu so vždy až 5 uhlíkovými atómami,

alebo

skupinu vzorca $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

pričom

R^{10} a R^{11} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami,

alebo

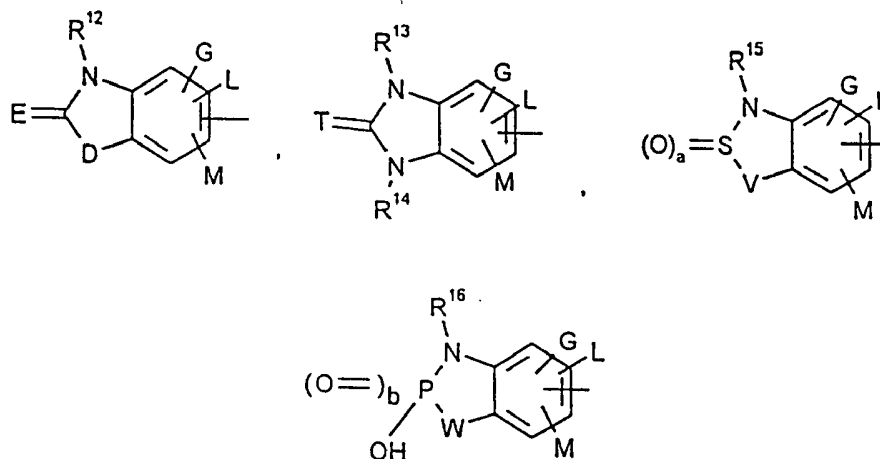
izoxazolylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu, pyrylovú skupinu, oxazolylovú skupinu alebo imidazolylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované

metylovou skupinou,

R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami a

R^9 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

A znamená zvyšok vzorca

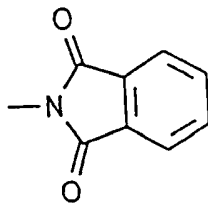


pričom

G, L a M sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, karboxyskupinu, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinu $-CO-NR^{17}R^{18}$,
pričom

R^{17} a R^{18} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

R^{12} znamená vodíkový atóm, cyklopropylkarbonylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu alebo cyklohexylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu so vždy až 9 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované kyanoskupinou, azidovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, pyridylovou skupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, fenylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxykarbonylovou skupinou s až 5 uhlíkovými atómami, benzyloxykarbonylovou skupinou, naftylovou skupinou, cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou a/alebo skupinou vzorca $-(CO)_C-NR^{19}R^{20}$, $R^{21}-N-SO_2-R^{22}$, $R^{23}R^{24}-N-SO_2-$, $R^{25}-S(O)_d-$ alebo



pričom

c znamená číslo 0 alebo 1,

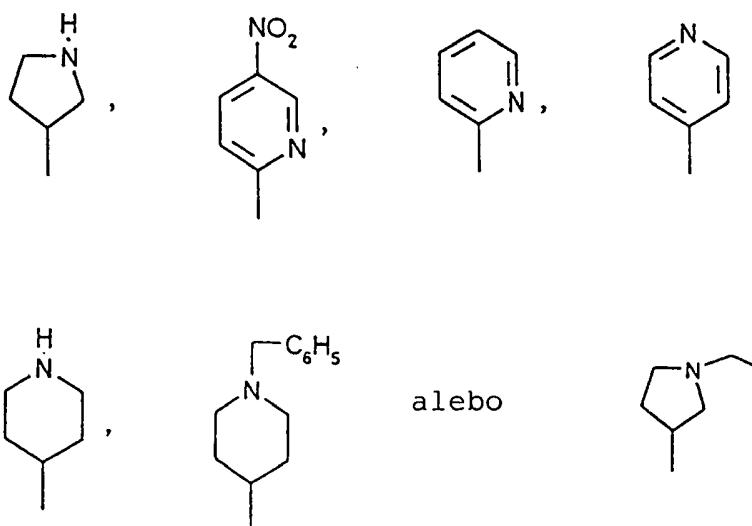
R^{19} , R^{20} a R^{21} majú význam uvedený vyššie pre R^{17} a R^{18} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne, alebo tvoria spoločne s dusíkovým atómom morfolinylový, pyrrolidinylový, piperazinylový alebo piperidylový kruh, ktoré samotné môžu byť prípadne na voľnej dusíkovej funkcii substituované metylovou, etylovou alebo acetylovou skupinou,

R^{23} a R^{24} majú význam uvedený vyššie pre R^{17} a R^{18} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

d znamená číslo 0, 1 alebo 2,

R^{24} a R^{25} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami, benzylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu,
alebo

R^{12} znamená zvyšok vzorca



alebo znamená skupinu vzorca $-\text{COCCl}_3$, alebo priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná trifluórmetylovou skupinou, trichlórmetylovou skupinou alebo skupinou vzorca $-\text{OR}^{26}$, pričom

R^{26} znamená vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou alebo

naftylovou skupinou,

alebo

znamená skupinu vzorca $-(\text{CO})_e-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{29}-\text{SO}_2\text{R}^{30}$, $\text{R}^{31}\text{R}^{32}-\text{N}-\text{SO}_2$ alebo $\text{R}^{33}-\text{S}(\text{O})_f$, pričom

e má význam uvedený vyššie pre c a je s ním rovnaký alebo rozdielny,

R^{27} , R^{28} a R^{29} majú významy uvedené vyššie pre R^{19} , R^{20} a R^{21} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R^{31} a R^{32} majú významy uvedené vyššie pre R^{17} a R^{18} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

f má význam uvedený vyššie pre d a je s ním rovnaký alebo rozdielny, a

R^{30} a R^{33} majú významy uvedené vyššie pre R^{22} a R^{25} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

D znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

E znamená kyslíkový atóm, atóm síry alebo skupinu vzorca NH,

T znamená kyslíkový atóm alebo skupinu NH a

R^{13} a R^{14} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

alebo

T znamená atóm síry,

s tým opatrením, že R^{13} a R^{14} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} , ale neznamenajú vodíkový atóm,

alebo v prípade, že R^{12} , R^{13} a R^{14} neznamenujú vodíkový atóm, E a/alebo T znamenajú skupinu NR^{34} , pričom

R^{34} má s výnimkou vodíka význam uvedený vyššie pre R^{12} a je s ním rovnaký alebo rozdielny, alebo

R^{34} znamená kyanoskupinu alebo skupinu vzorca $-CO_2R^{35}$, pričom

R^{35} znamená benzylovú alebo fenylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované nitroskupinou alebo atómom fluóru, chlóru alebo brómu,

V a W majú význam uvedený vyššie pre D alebo vyššie uvedené skupiny $N-R^{14}$ a je s nimi rovnaký alebo rôzny,

a znamená číslo 1 alebo 2,

b znamená číslo 0 alebo 1 a

R^{15} a R^{16} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

a ich tautomérene formy, izoméry a soli.

3. Heteroatóm obsahujúce benzocyklopentánnoxazolidinóny podľa nároku 1, všeobecného vzorca I

v ktorom

R^1 znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca $-OR^2$, $O-SO_2R^3$ alebo $-NR^4R^5$,
pričom

R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

R^3 znamená metylovú skupinu, etylovú skupinu, fenylovú

skupinu alebo tolylovú skupinu a

R^4 a R^5 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkoxylovú skupinu so vždy až 5 uhlíkovými atómami, terc.-butoxykarbonylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

alebo

R^4 a R^5 znamenajú skupinu vzorca $-\text{CO}-R^6$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)(\text{OR}^8)$ alebo $-\text{SO}_2-R^9$,

pričom

R^6 znamená cyklopropylovú skupinu, fluórom substituovanú cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, benzyloxyskupinu alebo vodíkový atóm, alebo

R^6 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu so vždy až 5 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované kyanoskupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu alebo trifluórmetylovou skupinou,

alebo

priamou alebo rozvetvenou tioalkylovou alebo acylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami, alebo

skupinu vzorca $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

pričom

R^{10} a R^{11} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú

vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami,

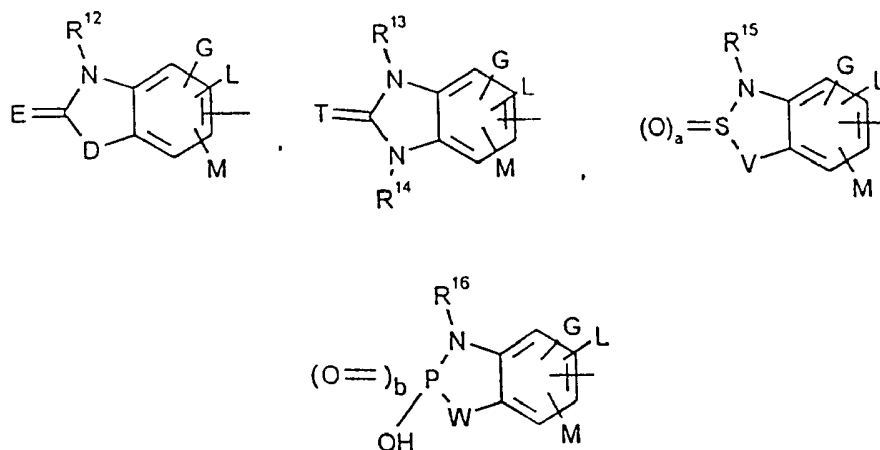
alebo

izoxazolylovú skupinu, furylovú skupinu, oxazolylovú skupinu alebo imidazolylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované metylovou skupinou,

R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu a

R^9 znamená metylovú skupinu alebo fenylovú skupinu,

A znamená zvyšok vzorca

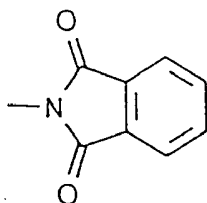


pričom

G, L a M sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, karboxyskupinu, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú

skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo skupinu $-\text{CO}-\text{NH}_2$,

R^{12} znamená vodíkový atóm, cyklopropylkarbonylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu alebo cyklohexylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu so vždy až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované kyanoskupinou, azidovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, pyridylovou skupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, fenylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou alkoxykarbonylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, benzyloxykarbonylovou skupinou, cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou a/alebo skupinou vzorca $-(\text{CO})_c-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $\text{R}^{21}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{R}^{22}$, $\text{R}^{23}\text{R}^{24}-\text{N}-\text{SO}_2-$, $\text{R}^{25}-\text{S}(\text{O})_d-$ alebo



pričom

c znamená číslo 0 alebo 1,

R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{23} a R^{24} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

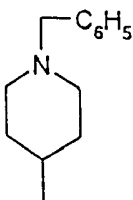
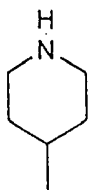
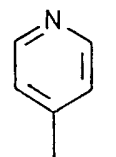
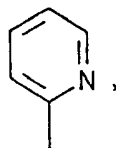
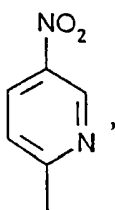
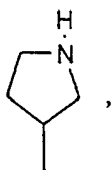
d znamená číslo 0, 1 alebo 2,

R^{22} a R^{25} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými

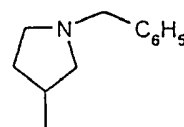
atómami, benzylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu,

alebo

R¹² znamená zvyšok vzorca



alebo



alebo znamená skupinu vzorca -COCCl_3 , alebo priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná trifluórmetylovou skupinou, trichlórmetylvou skupinou alebo skupinou vzorca -OR^{26} , pričom

R²⁶ znamená vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou,

alebo

znamená skupinu vzorca $\text{-(CO)}_e\text{-NR}^{27}\text{R}^{28}$ alebo $\text{R}^{33}\text{-S(O)}_f$,

pričom

e znamená číslo 1,

R^{27} a R^{28} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

f má význam uvedený vyššie pre d a je s ním rovnaký alebo rozdielny, a

R^{33} znamená metylovú skupinu, fenylovú skupinu, tolylovú skupinu alebo benzylovú skupinu,

D znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

E znamená kyslíkový atóm, atóm síry alebo skupinu vzorca NH,

T znamená kyslíkový atóm alebo skupinu NH a

R^{13} a R^{14} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

alebo

T znamená atóm síry,

s tým opatrením, že R^{13} a R^{14} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} , ale neznamenajú vodíkový atóm,

alebo v prípade, že R^{12} , R^{13} a R^{14} neznamenajú vodíkový atóm, E a/alebo T znamenajú skupinu NR^{34} , pričom

R^{34} má s výnimkou vodíka význam uvedený vyššie pre R^{12} a je s ním rovnaký alebo rozdielny, alebo

R^{34} znamená kyanoskupinu alebo skupinu vzorca $-CO_2R^{35}$, pričom

R^{35} znamená benzylovú alebo fenylovú skupinu, ktoré sú

prípadne substituované nitroskupinou,

V a W majú význam uvedený vyššie pre D alebo znamená vyššie uvedené skupiny $N-R^{14}$ a je s nimi rovnaký alebo rôzny,

a znamená číslo 1 alebo 2,

b znamená číslo 0 alebo 1 a

R^{15} a R^{16} majú význam uvedený vyššie pre R^{12} a sú s ním rovnaké alebo rôzne,

a ich tautomérne formy, izoméry a soli.

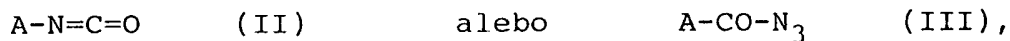
4. Heteroatóm obsahujúce benzocyklopentánnoxazolidinóny podľa nároku 1, všeobecného vzorca I

v ktorom

G, L a M znamenajú vodíkový atóm a oxazolidinónový zvyšok je naviazaný v polohe 5 alebo 6 na fenylový kruh.

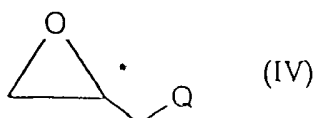
5. Spôsob výroby heteroatóm obsahujúcich benzocyklopentánnoxazolidinónov podľa nároku 1 až 4, všeobecného vzorca I, vyznačujúci sa tým, že sa

(A) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecných vzorcov II alebo III



v ktorých má A vyššie uvedený význam,

s kombináciou bromid lítny/ $(C_4H_9)_3P(O)$ a s epoxidmi všeobecného vzorca IV



v ktorom

Q znamená acyloxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

v inertnom rozpúšťadle, prípadne za prítomnosti bázy,

a v prípade, že $R^1 = OH$, sa typickým zmydelnením esteru alebo typickou reesterifikáciou uvoľní hydroxylová funkcia, alebo sa

(B) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca V



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 IV,

alebo

(C) v prípade, že $R^1 = OH$, sa najprv prevedú zlúčeniny všeobecného vzorca III odštepením dusíka v alkoholoch na zlúčeniny všeobecného vzorca Va



v ktorom má A vyššie uvedený význam a

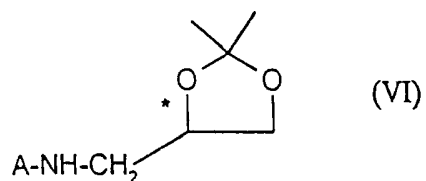
Y znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, výhodne n-butylovú skupinu,

a v druhom kroku sa rovnako ako je popísané v odstavci (A) nechá reagovať v inertných rozpúšťadlách za prítomnosti bázy, výhodne

lítium-N-alkylamidov alebo lítium-N-silylalkylamidov alebo n-butyllítia a epoxidov všeobecného vzorca IV,

alebo sa

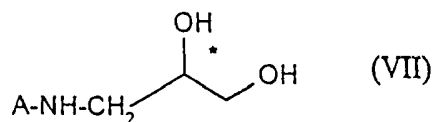
(D) zlúčeniny všeobecného vzorca VI



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 VI s kyselinami zlúčeniny všeobecného vzorca VII

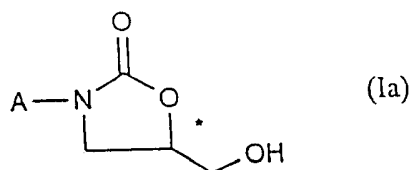


v ktorom má A vyššie uvedený význam,

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

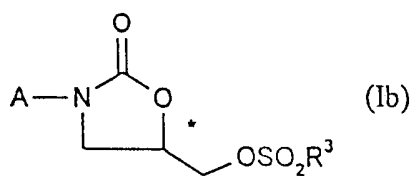
alebo sa

(E) najprv prevedú zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



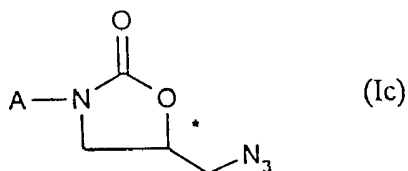
v ktorom má A vyššie uvedený význam,

reakciou s chloridmi kyseliny alkylsulfónovej s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo kyseliny fenylsulfónovej v inertných rozpúšťadlách a za prítomnosti bázy, na zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca Ib



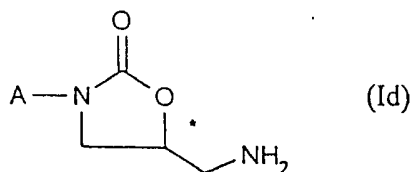
v ktorom majú A a R³ vyššie uvedený význam,

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



v ktorom má A vyššie uvedený význam,

v ďalšom kroku sa reakciou s (C₁-C₄-O)₃-P alebo PPH₃, výhodne s (CH₃O)₃P v inertných rozpúšťadlách a s kyselinami prevedú na amíny všeobecného vzorca Id



v ktorom má A vyššie uvedený význam,

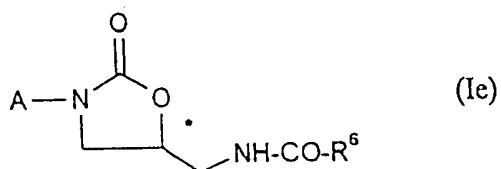
a reakciou s acetánhydridom alebo s inými acylačnými činidlami všeobecného vzorca VIII



v ktorom má R^6 vyššie uvedený význam, a

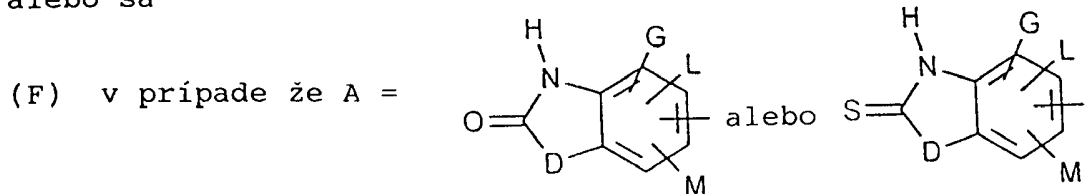
R^{36} znamená atóm halogénu, výhodne chlóru alebo zvyšok $-OCOR^6$,

sa v inertných rozpúšťadlách vyrobia zlúčeniny všeobecného vzorca Ie

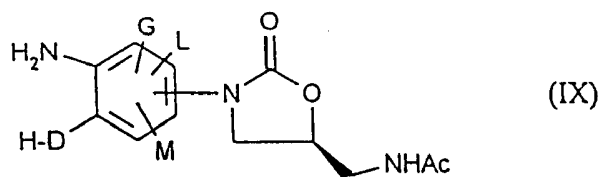


v ktorom majú A a R^6 vyššie uvedený význam,

alebo sa

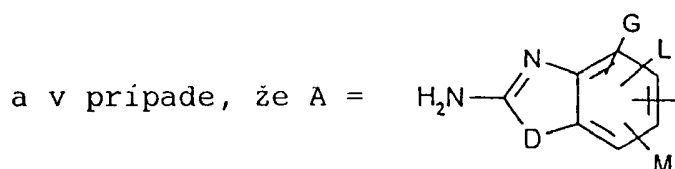


zlúčeniny všeobecného vzorca IX



v ktorom majú G, L, M a D vyššie uvedený význam,

buď reakciou s karbonyldiimidazolom, prípadne tiokarbonyldiimidazolom v dimetylformamide, alebo reakciou s $\text{KS-CO}_2\text{-C}_2\text{H}_5/\text{CH}_3\text{OH}$ a nasledujúcim prídavkom vody cyklizujú



kde majú G, L, M a D vyššie uvedený význam,

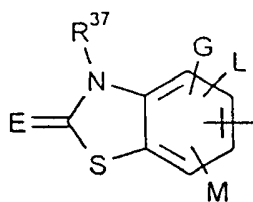
sa zlúčeniny všeobecného vzorca IX nechajú reagovať s $\text{BrCN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$,

alebo sa

(G) v prípade, že R^{12} neznamená vodíkový atóm, keď sa vychádza zo zlúčenín, v ktorých R^1 znamená skupinu NH-COCH_3 , tak sa vykoná alkylácia za presunutia dvojitej väzby,

alebo

zo zlúčenín všeobecného vzorca I so zvyškom

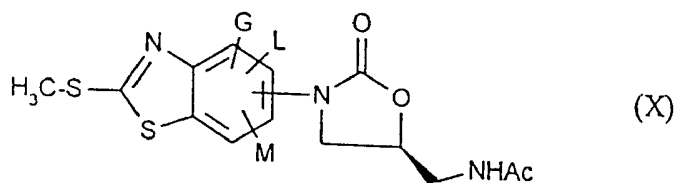


v ktorom

R^{37} znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, výhodne s 1 až 3 uhlíkovými atómami a

E znamená kyslíkový atóm,

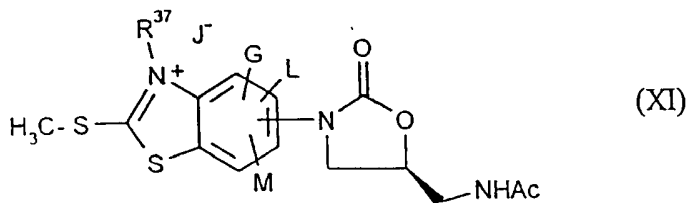
sa zlúčeniny všeobecného vzorca X



(X)

v ktorom majú G, L a M vyššie uvedený význam,

najprv prevedú reakciou s alkylhalogenidmi s 1 až 10 uhlíkovými atómami, výhodne s alkyljodidmi s 1 až 3 uhlíkovými atómami, v inertných rozpúšťadlách prevedú na soli zlúčenín všeobecného vzorca XI



(XI)

v ktorom

R³⁷ znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, výhodne s 1 až 3 uhlíkovými atómami a

G, L a M majú vyššie uvedený význam,

a v poslednom kroku sa uvedú do reakcie s metylalkoholom,

a v prípade, že E znamená atóm síry, tak sa zlúčeniny všeobecného vzorca XI podrobia termolýze,

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

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

6. Použitie zlúčenín podľa nárokov 1 až 4 na výrobu liečiv.

7. Liečivá, obsahujúce zlúčeniny podľa nárokov 1 až 4.