



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P970049 A2

HR P970049 A2

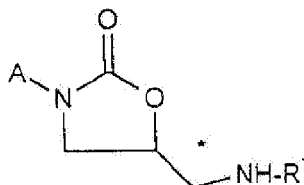
(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP:	(21) Broj prijave:	P970049A
C07D 413/14 (2006.01)	(22) Datum podnošenja prijave patenta:	24.01.1997.
C07D 413/04 (2006.01)	(43) Datum objave prijave patenta:	30.04.1998.
(31) Broj prve prijave: 196 04 224.0 196 49 095.2	(32) Datum podnošenja prve prijave: 06.02.1996. 27.11.1996.	(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE DE

(71) Podnositelj prijave: **Bayer Aktiengesellschaft, 51368 Leverkusen, DE**
(72) Izumitelj: **Bernd Riedl, Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal, DE**
Dieter Haebich, Krummacherstrasse 82, 42115 Wuppertal, DE
Andreas Stolle, Pahlkestrasse 80, 42115 Wuppertal, DE
Martin Ruppelt, von der Goltz-Strasse 7, 42115 Wuppertal, DE
Stephan Bartel, Margaretenhoehe 7, 51465 Bergisch Gladbach, DE
Walter Guarnieri, Wiesenstrasse 3, 53909 Zuelpich, DE
Rainer Endermann, In den Birken 152a, 42113 Wuppertal, DE
Hein-Peter Kroll, Pahlkestrasse 96, 42115 Wuppertal, DE
(74) Zastupnik: **CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **NOVI HETEROARIL-OKSAZOLIDINONI**

(57) Sažetak: Izum se odnosi na nove heteroaril-oksazolidinone opće formule (I)



u kojoj supstituenti imaju značenje navedeno u opisu, postupke za njihovu proizvodnju i njihovu uporabu kao lijekova, osobito kao antibakterijskog lijeka.

HR P970049 A2

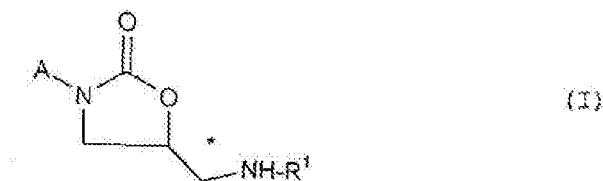
Predloženi izum odnosi se na nove heteroaril-oksazolidinone, postupke za njihovu proizvodnju i njihovu upotrebu kao lijekova, naročito kao antibakterijskih lijekova.

- 5 N-ariloksazolidinoni antibakterijskog djelovanja poznati su iz publikacija US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, EP 312 000 i C.H. Park et al., J. Med. Chem. 35, 1156 (1992). Osim toga 3-(N-supstituirani)fenil-5-β-amido-metiloksazolidin-2-oni poznati su iz EP 609 905 A1.

Nadalje, u EP 609 441 i EP 657 440 obznanjeni su derivati oksazolidinona s jednom monoaminoksidazom inhibitorskog djelovanja, a u EP 645 37 9 su obznanjeni oni koji djeluju kao antagonisti adhezijskih receptora.

Antibakterijski učinkoviti derivati oksazolidinona također su opisani u našim patentnim prijavama EP 694 543, EP 693 491, EP 694 544 i EP 697 412.

- 15 Predloženi izuma odnosi se na heteroaril-oksazolidinone opće formule (I)



20 R^1 predstavlja ostatak formule D- R^2 , -CO- R^3 ili -CO-NHR⁴R⁵, u kojoj

D predstavlja CO₂- ili SO₂- skupinu,

R^2 predstavlja fenil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 7 ugljikovih atoma,

25 R^3 predstavlja trifluormetil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 6 ugljikovih atoma, koji može biti supstituiran s halogenim ili s trifluormetilom,

R^4 i R^5 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 5 ugljikovih atoma,

30 A predstavlja preko ugljikovog -atoma izravno povezan šesteročlani aromatski heterocikl s najmanje jednim dušikovim atomom, ili

preko ugljikovog atoma izravno povezan šesteročlani, bi- ili triciklički aromatski ostatak s prstenom koji sadrži najmanje jedan dušikov atom, ili

35 β-karbolin-3-il ili preko šesteročlanog prstena izravno povezan indolizinil, ili

40 preko ugljikovog atoma izravno povezan peteročlani aromatski heterocikl sa do 3 heteroatoma iz niza S, N i/ili O, koji dodatno može imati jedan anelirani benzolni ili naftilni prsten, pri čemu su svi cikli, po potrebi, supstituirani do trostruko, jednako ili različito, s karboksi, halogenim, cijano, merkaptom, formilom, trifluormetilom, nitro, ravnim ili razgranatim alkoksi, alkoksikarbonilom, alkiltio ili acilom uvijek sa do 6 ugljikovih atoma, ili s ravnim ili razgranatim alkilom sa do 6 ugljikovih atoma, koji sa svoje strane može biti supstituiran s hidroksi, ravnim ili razgranatim alkoksi ili acilom sa do 5 ugljikovih atoma ili sa skupinom formule NR⁶R⁷, u kojoj

45 R i R su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, cikloalkil s 3 do 6 ugljikovih atoma ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 5 ugljikovih atoma ili fenil,

50 ili zajedno s dušikovim atomom tvore peteročlani do šesteročlani, zasićeni heterocikl s, po potrebi, jednim daljnjim heteroatomom iz niza N, S i/ili O, koji sa svoje strane, po potrebi, također na drugom dušikovom atomu, može biti supstituiran s ravnim ili razgranatim alkilom ili acilom sa do 3 ugljikova atoma, i/ili

cikli su po potrebi supstituirani sa skupinom formule

-NE⁶R⁷, u kojoj

55 R^6 i R^7 jednaki ili različiti i imaju gore navedeno značenje za R^6 i R^7 i s njima su identični ili su različiti od njih, i/ili

cikli su po potrebi supstituirani sa (C₂-C₈) -alkenil-fenilom, fenilom ili s peteročlanim ili šesteročlanim zasićenim ili nezasićenim heterociklom sa do 3 heteroatoma iz niza S, N i/ili O, koji su sa svoje strane, po potrebi, supstituirani sa skupinom formule -CO-NR⁸R⁹, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²-S(O)₂-R¹³, R¹⁴R¹⁵N-SO₂- ili R¹⁶-S(O)_a-, u kojoj

5 a predstavlja broj 0, 1 ili 2,

R⁸, R⁹, R¹², R¹⁴ i R¹⁵ su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 6 ugljikovih atoma ili fenil,

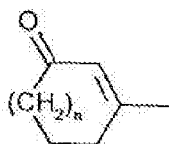
10 R¹⁰ i R¹¹ su jednaki ili različiti i imaju gore navedeno značenje za R i R i s njima su identični ili su različiti od njih,

R¹³ i R¹⁶ su jednaki ili različiti i predstavljaju alkil sa do 4 ugljikova atoma ili fenil, koji je po potrebi supstituiran s ravnim ili razgranatim alkilom sa do 4 ugljikova atoma,

15 i/ili su, sa svoje strane, po potrebi, do dvostruko, jednako ili različito supstituirani s karboksi, halogenim, cijano, merkaptom, formilom, trifluormetilom, nitro, fenilom, ravnim ili razgrantim alkoksi, alkoksikarbonilom, alkiltio ili acilom uvijek sa do 6 ugljikovih atoma ili alkilom ravnog ili razgrantog lanca sa do -6 ugljikovih atoma, koji sa svoje strane može biti supstituiran s hidroksi, ravnim ili razgrantim alkoksi ili acilom sa do 5 ugljikovih atoma ili sa skupinom formule -NR¹⁷R¹⁸, u kojoj

20 R¹⁷ i R¹⁸ imaju gore navedeno značenje za R⁶ i R⁷ i s njima su identični ili su različiti od njih, i/ili

cikli su po potrebi supstituirani s jednim ostatkom formule



25 u kojoj

n predstavlja broj 0, 1 ili 2, i njihove soli.

30 Spojevi prema izumu mogu postojati u obliku stereoisomera, koji se odnose ili kao slika i zrcalna slika (enantiomeri), ili koji se ne odnose kao slika i zrcalna slika (diastomeri). Izum se također odnosi na enatiomere ili diastereomere ili njihove smjese. Racemični oblici mogu se na poznat način, jednako kao i diastereomeri, rastaviti na pojedinačne stereoisomerne sastavne dijelove.

35 Fiziološki nedvojbene soli novih heteroaril-oksazolidinona mogu biti soli tvari prema izumu s mineralnim kiselinama, karbonskim kiselinama ili sulfonskim kiselinama. Od osobite prednosti su npr. soli s klorovodičnom kiselinom, bromovodičnom kiselinom, sumpornom kiselinom, fosfornom kiselinom, metansulfonskom kiselinom, etaasulfonskom kiselinom, toluolsulfonskom kiselinom, benzolsulfonskom kiselinom, naftalindisulfonskom kiselinom, octenom kiselinom, propionskom kiselinom, mliječnom kiselinom, vinskom kiselinom, limunskom kiselinom, fumarnom kiselinom, maleinskom kiselinom ili benzojevom kiselinom.

40 Kao soli mogu se nadalje navesti soli s uobičajenim bazama, kao primjerice soli alkalijskih metala (npr. natrijeve ili kalijeve soli), soli zemno alkalijskih metala (npr. kalcijeve ili magnezijeve soli) ili amonijeve soli, koje se odvođe od amonijaka ili organskih amina kao primjerice dietilamina, trietilamina, etildiizopropilaramina, prokaina, dibenzilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietil-amina, 1-efenamina ili metil-piperadina.

50 Heterocikl pod supstituentom A, u slučaju izravne povezanosti na oksazolidinonski kostur, može u okviru izuma predstavljati peteročlani aromatski prsten, koji kao heteroatome može sadržavati do 3 atoma kisika, sumpora i/ili dušika i dodatno može imati jedan anelirani benzolni ili naftni prsten. Navode se primjerice: pirolil, imidazolil, furil, tienil, tiazolil, oksazolil, izotiazolil, izoksazolil, furazanal, indolil, benzo[b]-tienil, nafto [2,3-b] tienil, benzo[b]tiazolil, benzo[b]-furanil ili benzo[b]imidazolil. To su ponajprije pirolil, imidazolil, furil, tienil, izotiazolil, tiazolil, izoksazolil, furazanal, oksazolil, benzo[b]tienil, benzo[b]imidazolil i benzo[b]tiazolil.

55 Nadalje, heterocikl kao supstituent na A u slučaju izravne veze na oksazolidinonskom kosturu u okviru izuma općenito može predstavljati preko ugljikovog atoma izravno povezan šesteročlani aromatski heterocikl s najmanje jednim dušikovim atomom, ili preko ugljikovog atoma izravno povezani šesteročlani bi- ili triciklički aromatski ostatak s najmanje jednim prstenom koji sadrži dušikov atom, ili β-karbolin-3-il ili preko šesteročlanog prstena izravno povezan

indazolnil. Kao primjeri mogu se navesti kinolil, pteridinil, fenantridinil, akridinil, fonantrolinil, kinazolinil, naftiridinil, ftalazinil, kinolil, izokinolil, 4H-kinolizinil, fenazininil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolizinil, β -karbolin-3-il i preko šestoročlanog prstena izravno povezani indolizinil.

- 5 U daljnjem polju supstitucije heterocikl predstavlja također jedan peteročlani do šestoročlani, zasićen ili nezasićen prsten, koji kao heteroatome može sadržavati do 3 kisikova, sumporna i/ili dušikova atoma. Navode se ponajprije: tienil, furil, pirolil, pirazolil, piridil, pirimidil, pirazinil, piridazinil, tiazolil, oksazolil, imidazolil, pirolidinil, piperidinil ili piperazinil.
- 10 K tome također pripadaju peteročlani do šestoročlani zasićeni heterocikli vezani preko dušika, koji osim toga kao heteroatome mogu sadržavati do 2 kisikova, sumporna i/ili dušikova atoma, kao primjerice piperidil, morfolinil ili piperazinil ili pirolidinil. Osobitu prednost imaju piperidil i pirolidinil.

15 Hidroksi zaštitna skupina, u okviru gore navedene definicije, općenito predstavlja zaštitnu skupinu iz niza: trimetilsilil, triizopropilsilil, terc.butil-dimetilsilil, benzil, beziloksikarbonil, 2-nitrobenzil, 4-nitrobenzil, terc.butiloksikarbonil, aliloksikarbonil, 4-metoksibenzil, 4-metoksibenziloksikarbonil, tetrahidropiranil, formil, acetil, trikloracetil, 2,2,2-trikloretoksikarbonil, metoksietoksimetil, [2-(trimetilsilil)etoksi] metil, oenzoil, 4-metilbenzoil, 4-nitrobenzoil, 4-fluorbenzoil, 4-klorbenzoil ili 4-metoksibenzoil. To su ponajprije acetil, terc.butildimetilsilil ili tetrahidropiranil.

20 Amino zaštitne skupine u okviru izuma su uobičajene amino zaštitne skupine koje se upotrebljavaju u peptidnoj kemiji.

Ovamo pripadaju ponajprije: benziloksikarbonil, 2,4-dimetoksibenziloksikarbonil, 4-metoksibenziloksikarbonil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, terc.butoksikarbonil, aliloksikarbonil, ftaloil, 2,2,2-trikloretoksikarbonil, fluorenil-9-metoksikarbonil, formil, acetil, 2-kloracetil, 2,2,2-trifluoracetil, 2,2,2-trikloracetil, benzoil, 4-klorbenzoil, 4-bromobenzoil, 4-nitrobenzoil, ftalimido izovaleroil ili benziloksimetilen, 4-nitrobenzil, 2,4-dinitrobenzili, 4-nitrofenil, 4-metoksifenil ili trifeniimetil.

25

Prednost se daje spojevima opće formule (I) u kojoj
 R^1 predstavlja ostatak formule $D-R^2$, $-CO-R^3$ ili $-CO-NHR^4R^5$, u kojoj
 30 D predstavlja CO_2 - ili SO_2 - skupinu,
 R^2 predstavlja fenil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 5 ugljikovih atoma,

R^3 predstavlja trifluormetil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 5 ugljikova atoma, koji može biti supstituiran s fluorom, klorom, bromom ili s trifluormetilom,ž

35

R^1 i R^5 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 4 ugljikova atoma,

A predstavlja preko ugljikovog atoma povezan kinolinil, pteridinil, akridinil, kinazolinil, kinoksalinil, naftiridinil, ftalazinil, kinolil, izokinolil, piridil, pirazinil, pirimidinil ili piridazinil, ili

40

preko ugljikovog atoma izravno povezan pirolil, imidazolil, furil, tienil, tiazolil, oksazolil, izotiazolil, izoksazolil ili furanzanil, ili također preko ugljikovog atoma izravno povezan peteročlani prsten indolil, benzo[b]tienil, nafto[2,3-b]tienil, benzo[b]-tiazolil, benzo[b]imidazolil ili benzo[b]furanil, koji su po potrebi supstituirani do trostruko, jednako ili različito, s fluorom, klorom, bromom, ravnim ili razgranatim alkilom, acilom ili alkoksi uvijek sa do 5 ugljikovih atoma ili s fenilom, pirimidilom, piridazinilom ili piridilom, koji sa svoje strane mogu biti supstituirani s ravnim ili razgranatim alkilom, acilom ili alkoksi uvijek sa do 5 ugljikovih atoma ili sa skupinom formule $-NR^6R^7$, u kojoj

45

R^6 i R^7 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil, ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 4 ugljikova atoma i njihove soli.

50

Posve naročitu prednost imaju spojevi prema izumu opće formule (I), u kojoj

R^1 predstavlja ostatak formule $D-R^2$, $-CO-R^3$ ili $-CO-NHR^4R^5$, u kojoj
 55 D predstavlja CO_2 - ili SO_2 - skupinu,
 R^2 predstavlja fenil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 4 ugljikova atoma,
 R^3 predstavlja trifluormetil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 3 ugljikova atoma, koji može biti supstituiran s fluorom, klorom, bromom ili s trifluormetilom,
 60 R^4 i R^5 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 3 ugljikova atoma,

A predstavlja tienil, piridil ili kinolil, koji je po potrebi do dvostruko, jednako ili različito supstituiran s klorom,

bromom, ravnim ili razgranatim alkilom ili alkoksi uvijek sa do 5 ugljikovih atoma ili s fenilom, piridazinilom, pirimidilom ili piridilom, koji sa svoje strane mogu biti supstituirani s ravnim ili razgranatim alkilom, acilom ili alkoksi uvijek sa do 5 ugljikovih atoma ili sa skupinom formule $-NR^6R^7$, u kojoj

- 5 R^6 i R^7 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil, ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 3 ugljikova atoma i njihove soli.

Posve naročitu prednost imaju spojevi prema izumu opće formule (I), u kojoj

- 10 R^1 predstavlja ostatak formule $D-R^2$, u kojoj

D predstavlja SO_2 - skupinu,
 R^2 je definiran kao gore.

- 15 Nadalje, posebnu prednost imaju spojevi prema izumu opće formule (I), u kojoj

R^1 predstavlja ostatak formule $D-R^2$, u kojoj
 D predstavlja CO_2 - skupinu,
 R^2 je definiran kao gore.

- 20 Posebnu prednost, imaju nadalje spojevi prema izumu opće formule (I), u kojoj

R^1 predstavlja ostatak formule $-CO-R^3$, u kojoj
 R^2 je definiran kao gore.

Posebnu prednost imaju nadalje spojevi prema izumu opće formule (I), u kojoj

- 25 R^1 predstavlja ostatak formule $-CO-NR^4R^5$, u kojoj
 R^4 i R^5 su definirani kao gore.

Posebnu prednost imaju nadalje spojevi opće formule (I), u kojoj

- 30 A predstavlja tienil koji po potrebi može biti supstituiran kako je gore navedeno.

Posebnu prednost imaju nadalje spojevi opće formule (I), u kojoj

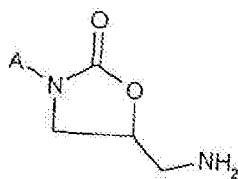
- A predstavlja kinolil koji po potrebi može biti supstituiran kako je gore navedeno.

Posebnu prednost imaju nadalje spojevi opće formule

- 35 A predstavlja piridil koji po potrebi može biti supstituiran kako je gore navedeno. Od tih spojeva posve naročitu prednost imaju primjerice oni spojevi u kojima je piridil supstituiran s pirimidilom ili piridilom, koji sa svoje strane mogu biti supstituirani s ravnim ili razgranatim alkilom ili alkoksi uvijek sa do 5 ugljikovih atoma.

Osim toga, pronađen je postupak za proizvodnju spojeva prema izumu opće formule (I), koji je naznačeni time, da se spoj opće formule (II)

- 40



(II)

u kojoj

- 45

A ima gore navedeno značenje, kemijski pretvori sa spojem opće formule (III)

R^1-E (III)

u kojoj R^1 ima gore navedeno značenje, i

- 50 E predstavlja halogen ili ravan ili razgranati alkiltio, alkoksi ili oksialkoksikarbonil sa do 5 ugljikovih atoma, u inertnim otapalima, po potrebi u prisutnosti baze.

Postupak prema izumu može se objasniti primjerice pomoću slijedeće sheme formula:



u kojoj

A ima gore navedeno značenje,

5 i u slijedećoj fazi, pretvorbom sa (C_1-C_4) -alkil- $O)_3P$ ili PPh_3 , ponajprije s $(CH_3O)_3P$, u inertnim otapalima i s kiselinama, provede se u amin.

Ovisno o pojedinim stupnjevima postupka, kao otapala prikladna su uobičajena otapala koja se ne mijenjaju pod uvjetima reakcije. Tu spadaju ponajprije alkoholi kao metanol, etanol, propanol ili izopropanol, ili eteri kao dietileter, dioksan, 1,2-dimetoksietan, tetrahidrofuran, glikoldimetileter ili terc.butilmetileter, ili ketoni kao aceton ili butanon, ili amidi kao dimetilformamid ili triamid heksametil-fosforne kiseline, ili ugljikovodici kao heksan, benzol, diklorbenzol, ksilol ili toluol, ili dimetilsulfoksid, acetonitril, octeni ester, ili halogenirani ugljikovodici kao metilenklorid, kloroform ili tetraklorugljik, ili piridin, pikolin ili N-metilpiperidin. Također se mogu upotrijebiti mješavine navedenih otapala.

15 Ovisno o pojedinim stupnjevima postupka, kao baze prikladne su uobičajene anorganske ili organske baze. Tu spadaju ponajprije alkalijski hidroksidi kao primjerice natrijev ili kalijev hidroksid, ili alkalijski karbonati kao natrijev ili kalijev karbonat, ili alkalijski alkoholati kao primjerice natrijev ili kalijev metanolat, ili natrijev ili kalijev etanolat, ili organski amini kao etildiizopropilamin, trietilamin, pikolin, piridin ili N-metilpiperidin, ili amidi kao natrijev amid ili litijev diizopropilamid, ili litij-N-sililamidi, kao primjerice litij-N-(bis)trifenilsililamid ili litijalkili kao n-butil-litij.

20 Baze se stavljaju količinom od 1 do 10 molova, ponajprije od 1 do 3 mola u odnosu na 1 mol spojeva opće formule (IV).

Sve kemijske pretvorbe provode se općenito pod normalnim, povišenim ili smanjenim tlakom (npr. od 0,5 do 5 bara). Općenito se radi pod normalnim tlakom.

25 Redukcija azida vrši se sa $(CH_3O)_3P$ i solnom kiselinom.

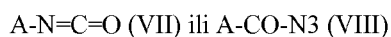
Redukcija se općenito vrši u temperaturnom području od $-50^\circ C$ do vrelišta dotičnog otapala, ponajprije od $-20^\circ C$ do $90^\circ C$

30 Kao otapala ovdje su prikladna sva inertna organska otapala koja se ne mijenjaju pod uvjetima reakcije. Tu spadaju ponajprije alkoholi kao metanol, etanol, propanol ili izopropanol, ili eteri kao dietil eter, dioksan, tetrahidrofuran, glikoldimetil eter ili dietilenglikol-dimetil eter ili amidi kao triamid heksametilfosforne kiseline ili dimetilformamid, ili octena kiselina. Također se mogu upotrijebiti i mješavine navedenih otapala.

35 Spojevi općih formula (V) i (VI) su novi i mogu se proizvesti kako je gore opisano.

Spojevi općih formula (IV) su djelomično novi i mogu se proizvesti tako da se

40 [B] spojevi opće formule (VII) ili (VIII)



u kojima

45 A ima gore navedeno značenje,

kemijski pretvore s litij bromid/ $(C_4H_9)_3P(O)$ i epoksidima opće formule (IX)



50 u kojoj

Q predstavlja $C1$ i $C6$ aciloksi,

u inertnim otapalima, po potrebi u prisutnosti baze, hidroksi funkcionalne skupine oslobode se tipičnom saponifikacijom estera ili preesterifikacijom, ili
[C] spojevi opće formule (X)

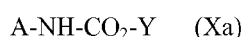


u kojoj

10 A ima gore navedeno značenje, i
X predstavlja tipičnu zaštitnu skupinu, ponajprije benzil

u inertnim otapalima i u prisutnosti baze, primjerice litij-alkilena ili litij-N-alkil- ili litij-N-silil-alkilamida, ponajprije n-butil-litija, kemijski se pretvaraju s epoksidima opće formule (IX), ili

15 najprije se spojevi opće formule (VIII) odcjepljenjem dušika u alkoholima prevedu u spojeve opće formule (Xa)

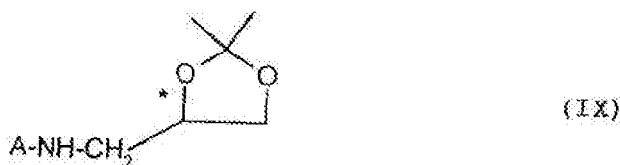


20 u kojoj

A ima gore navedeno značenje, i
Y predstavlja ravan ili razgranati C₂-C₆-alkil, ponajprije n-butil,

25 a u slijedećoj fazi pretvaraju se kako je opisano pod [B], u inertnim otapalima i u prisutnosti baze, ponajprije litij-N-alkil- ili N-sililalkilamida ili n-butil-litija, s epoksidima opće formule (IX), ili

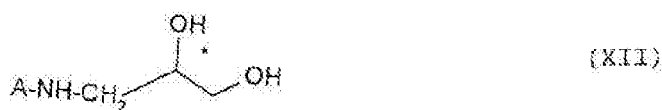
[D] spojevi opće formule (IX)



30 u kojoj

A ima gore navedeno značenje, kemijski se pretvaraju

35 ili izravno s kiselinama i dietil esterom ugljične kiseline, ili se najprije pretvorbom spoja opće formule' (XI) s kiselinama proizvedu spojevi opće formule (XII)



40 u kojoj

A ima gore navedeno značenje,

i na kraju se cikliziraju u prisutnosti pomoćnog sredstva u inertnim otapalima.

45 Ovisno o pojedinim stupnjevima postupka, kao otapala prikladna su uobičajena otapala koja se ne mijenjaju pod uvjetima reakcije. Tu spadaju ponajprije alkoholi kao metanol etanol, propanol ili izopropanol, ili eteri kao dietil eter, dioksan, 1,2-dimetoksietan, tetrahidrofuran, glikoldimetil eter ili terc.butilmetil eter, ili ketoni kao acetone ili butanon, ili amidi kao dimetilformamid ili triamid heksametil-fosforne kiseline, ili ugljikovodici kao heksan, benzol, diklorbenzol, ksilol ili toluol, ili dimetilsulfoksid, acetonitril, octeni ester, ili halogenirani ugljikovodici kao metilenklorid, kloroform ili tetraklorugljik, ili piridin, pikolin ili N-metilpiperidin. Također se mogu upotrijebiti mješavine navedenih otapala.

Ovisno o pojedinim stupnjevima postupka, kao baze prikladne su uobičajene anorganske ili organske baze. Tu spadaju

ponajprije alkalijski hidroksidi kao primjerice natrijev ili kalijev hidroksid, ili alkalijski karbonati kao natrijev ili kalijev karbonat, ili alkalijski alkoholati kao primjerice natrijev ili kalijev metanolat, ili natrijev ili kalijev etanolat, ili organski amini kao etildiizopropilamin, trietilamin, pikolin, piridin ili N-metilpiperidin, ili amidi kao natrijev amid ili litijev diizopropilamid, ili litij-N-sililamidi, kao primjerice litij-N-(bis)trifetilsililamid ili litijalkil kao n-butil-litij.

5

Baze se stavljaju količinom od 1 do 10 mola, ponajprije od 1 do 3 mola u odnosu na 1 mol spojeva opće formule (IX) i (X).

10

Sve kemijske pretvorbe provode se općenito pod normalnij-Hini, povišenim ili smanjenim tlakom (npr. od 0,5 do 5 bara). Općenito se radi pod normalnim tlakom

Postupak [B] odvija se ponajprije u ksilolu ili diklorbenzolu, po potrebi u prisutnosti trietilamina, pod reflukansom.

15

Bazično katalizirana preesterifikacija provodi se s jednim od gore navedenih alkohola, ponajprije metanolom, u temperaturnom području od -10°C do $+40^{\circ}\text{C}$, ponajprije pri sobnoj temperaturi.

Kao baze općenito su prikladni natrijev hidrogen-karbonat, natrijev metanolat, hidrazinhidrat, kalijev karbonat ili cezijev karbonat. Ponajprije to je cezijev karbonat.

20

Postupak [C] odvija se u jednom od gore navedenih etera s litijalkilnim spojevima ili litij-N-sililamidima, kao primjerice n-butillitijem, litijdiizopropilamidom ili litij-bis-trimetilsililamidom, ponajprije u tetrahidrofuranu s litij-bis-trimetilsililamidom ili n-butillitijem u temperaturnom području od -100°C do $+20^{\circ}\text{C}$, ponajprije od -75°C do -40°C .

25

Za postupak [D] prikladni su alkoholi ponajprije navedeni gore za 1. stupanj, u slučaju završne ciklizacije tetrahidrofurana.

Kao baze za ciklizaciju prikladni su ponajprije gore navedeni litij-N-sililamidni spojevi ili n-butillitij. Ponajprije to je n-butillitij.

30

Prvi stupanj reakcije provodi se pri temperaturi vrelišta odgovarajućeg alkohola, a ciklizacija u temperaturnom području od -70°C do sobne temperature.

Ciklizacija [D] provodi se u prisutnosti pomoćnog sredstva i/ili u prisutnosti kiseline.

35

Kao kiseline prikladne su općenito anorganske kiseline kao primjerice solna kiselina ili sumporna kiselina, ili organske karbonske kiseline sa 1-6 ugljikovih atoma, po potrebi supstituirane s fluorom, klorom i/ili bromom, kao primjerice octena kiselina, trifluorocena kiselina, triklorocena kiselina ili propionska kiselina, ili sulfonske kiseline sa C_1 - C_4 -alkilnim ostacima ili arilnim ostacima, kao primjerice metansulfonska kiselina, etan-sulfonska kiselina, benzolsulfonska kiselina ili toluol-sulfonska kiselina. Ponajprije to je solna kiselina.

40

Kiseline se upotrebljavaju količinom od 1 mola do 10 molova, ponajprije od 1 mola do 2 mola, u odnosu na 1 mol spojeva opće formule (XI).

45

Kao pomoćna sredstva prikladni su uobičajeni reagensi kao fosgen, karbonildiimidazol ili dietilester ugljične kiseline ili triklormetilester klornjavljive kiseline. To su ponajprije karbonildiimidazol, dietilester ugljične kiseline ili triklormetilester klornjavljive kiseline.

Kao otapala prikladni su gore navedeni halogenirani ugljikovodici. Ponajprije to je metilenklorid.

50

Spojevi opće formule (VIII) su poznati ili se mogu pripremiti po uobičajenim metodama.

Spojevi opće formule (XII) su najvećim dijelom novi i mogu se pripremiti primjerice kako je gore opisano.

55

Spojevi opće formule (VII) su djelomice poznati ili novi, i tada se mogu, primjerice, pripremiti tako da se odgovarajući amini kemijski pretvore s trikloretal esterom klornjavljive kiseline u jednom od gore navedenih otapala, ponajprije u ksilolu, pri sobnoj temperaturi.

60

Spojevi opće formule (VIII) su djelomično poznati ili novi i tada se mogu, primjerice, pripremiti, tako da se polazne odgovarajuće karbonske kiseline kemijski pretvore ili s izobutilester klornjavljive kiseline/acetonom, natrijevazid/vodom ili s difenilfosforazid/tetrahidrofuranom ili sa ksilolom ili metilenkloridom u prisutnosti jedne od gore navedenih baza, ponajprije trietilamina, pri -10°C do sobne temperature.

Spojevi općih formula (X) i (Xa) su djelomično poznati ili su novi i mogu se pripremiti ili odcjepljenjem dušika iz odgovarajućih azida karbonskih kiselina i kemijskom pretvorbom s odgovarajućim alkoholima ili kemijskom pretvorbom odgovarajućih amina s esterima klorovodnje kiseline, ponajprije benzilesterom klorovodnje kiseline u jednom od gore navedenih otapala, ponajprije tetrahidro-furanu ili dioksanu, u temperaturnom području od -10°C do 200°C, ponajprije od 0°C do 150°C.

Minimalne koncentracije inhibicije (MHK) bile su određene postupkom nizova razrjeđenja na Iso-Sensitest Agar (Oxoid). Za svaku ispitnu tvar proizveden je niz pločica agara koje su sadržavale opadajuće koncentracije aktivne tvari, uvijek s dvostrukim razrjeđenjem. Pločice agara bile su cijepljene s Multipoint-inokulatorom (Denley). Za cijepljene bile su upotrijebljene prekonocne kulture uzročnika, koje su prethodno bile razrijeđene tako da je svako mjesto cijepjenja sadržavalo pribl. 10^4 čestica koje tvore kolonije. Cijepljene pločice agara inkubirane su pri 37°C, i nakon pribl. 20 sati očitana je rast klica. MHK-vrijednost ($\mu\text{g/ml}$) daje najnižu koncentraciju aktivne tvari kod koje se prostim okom više nije raspoznao nikakav rast.

MHK- vrijednost ($\mu\text{g/ml}$)

Primjer br.	Staph 133	Staph 48N	Staph 25701	Staph 9TV	E.coli Neumann	Klebs. USA 57	Psdm Bonn
10	4	4	4	2	>64	>64	>64
13	2	2	2	2	>64	>64	>64
14	2	2	2	1	>64	>64	>64
17	4	4	2	4	>64	>64	>32

Primjer br.	Staph 133	Staph 48N	Staph 25701	Staph 9TV	E.coli Neumann	Klebs. USA 57	Psdm Bonn
18	2	4	4	1	>64	>64	>64
20	2	2	2	2	>64	>64	>64
25	2	2	2	1	>64	>64	/

Za mikobakterije brzog rasta određivanje MHK vrijednosti provedeno je u skladu s metodom mikrorazrjeđenja juhe koju je opisao Swenson [usporedi J.M. Swenson, C. Thornberry, U.A. Silcox, Rapidly growing mycobacteria, Testing of susceptibility to 34 antimicrobial agents by broth microdilution, Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 22, 186-192 (1982)]. Od te metode odstupilo se je dodatkom 0,1 vol. % moždano-srčanog ekstrakta Tween 80.

Upotrijebljeni soj mikobakterija dobiven je od DSM-a (Dt. Sammlung von Mikroorganismen, Braunschweig). Oni su bile inkubirane u vlažnoj komori pri 37°C.

MHK vrijednosti očitane su nakon 2-4 dana, kad su se zbog rasta zamutili usporedbeni uzorci bez pripravaka. MHK vrijednost definira se kao minimalna koncentracija pripravka koja potpuno inhibira mikroskopski vidljiv rast.

MHK vrijednosti: *Mycobacterium smegmatis*

Spoj	DSM 43061	DSM 43078
Inoculum	2,20E+04	4,2+04
Primjer br.		
14	4	4
17	4	4
izoniazid	4	1
streptomycin	4	4

MHK određivanje s *Mycoplasma pneumoniae*

Mycoplasma pneumoniae soj PI 1428 uzgojene su pod aerobnim uvjetima u PPLO mediju kojem je dodano 1% glukoze, 2,5% kvašćevog ekstrakta, 20% konjskog seruma (donor horse serum) i 0,002% fenolnog crvenog. MHK određivanje provedeno je po uzoru na metodu slijednog mikrorazrjeđenja u tekućem mediju, koju su opisali Laak i suradnici (E.A. ter Laak, A. Pijpers, J.H. Noordergraf, E. Schoevers, J.H.M. Verheijden: Comparison of Methods for in vitro Testing of Susceptibility of Porcine *Mycoplasma* Species to Antimicrobial Agents; Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 35, 228-233 (1991)). U trenutku početka promjene boje medija kontrolnog uzorka bez pripravka od crvene na žutu dodano je 10 vol. % Alamar Blau. Slijedila je inkubacija od pribl. 10 sati pri 37°C i MHK je definirana kao vrijednost

kod koje medij ostaje nepromijenjeno plav s najmanjom koncentracijom pripravka.

Primjer br.	MHK (μ /ml)
13	8
18	8

5 Spojevi prema izumu općih formula (I) pri neznatnoj toksičnosti pokazuju širok antibakterijski spektar, naročito protiv gram-pozitivnih bakterija, kao i protiv mikobakterija, Haemophilusa influenzae, anaerobnih klica i mikobakterija brzog rasta. Ta svojstva omogućuju njihovu upotrebu kao aktivnih tvari za kemoterapiju u humanoj medicini i veterini.

10 Spojevi prema izumu posebno su učinkoviti protiv bakterija i mikroorganizama sličnih bakterijama, kao što su mikoplasmi. Oni su stoga osobito dobri za profilaksu i kemoterapiju lokalnih i sistemskih infekcija, izazvanih tim uzročnicima, u humanoj medicini i veterini.

15 U predloženi izum spadaju farmaceutski pripravci, koji pored netoksičnih, inertnih farmaceutski prikladnih nosećih tvari sadrže jedan ili više spojeva prema izumu, ili koji se sastoje od jedne ili više aktivnih tvari prema izumu, kao i postuci za proizvodnju tih pripravaka.

Aktivna tvar ili aktivne tvari mogu po potrebi biti prisutne u jednom ili više gore navedenih nosača također i u obliku mikrokapsula.

20 Terapeutski učinkoviti spojevi u gore navedenim farmaceutskim pripravcima moraju biti prisutni ponajprije koncentracijom od pribl. 0,1 do 99,5, ponajprije od pribl. 0,5 do 95% od ukupne mješavine.

Gore navedeni farmaceutski pripravci, osim spojeva prema izumu, mogu sadržavati također i druge farmaceutski aktivne tvari.

25 Za postizanje željenih rezultata, kako u humanoj medicini tako i u veterini, općenito se je pokazalo povoljnim dati jednu ili više aktivnih tvari prema izumu ukupnom količinom od pribl. 0,5 do pribl. 500, ponajprije 5 do 100 mg/kg tjelesne težine svakih 24 sata, po potrebi u obliku više pojedinačnih davanja. Pojedinačna doza sadrži aktivnu tvar ili aktivne tvari prema izumu ponajprije količinom od pribl. 1 do pribl. 80, osobito 3 do 30 mg/kg tjelesne težine.

30 U cilju proširenja spektra učinkovitosti i za postizanje povećanja učinkovitosti, spojevi prema izumu mogu se kombinirati također i s drugim antibioticima.

Dodatak eksperimentalnom dijelu

35 Popis upotrijebljenih mješavina protočnih sredstava za kromatografiju:

- I diklormetan: metanol
- II toluol : etil acetat
- III acetonitril : voda
- IV etil acetat
- V petrol eter: etil acetat.
- 40 VI CH_2Cl_2 : MeOH : $\text{NH}_3(\text{aq})$
- VII CH_2Cl_2 : MeOH

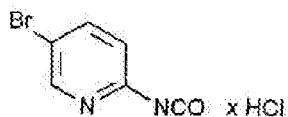
Kratice:

- 45 Z benziloksikarbonil
- Boc terc.butiloksikarbonil
- DMF dimetilformamid
- Ph fenil
- Me metil
- 50 THF tetrahidrofuran
- CDI karbonildiimidazol
- DCE dikloretan

Polazni spojevi

55 Primjer I

5 -brom -2 izocijanat-piridin hidroklorid

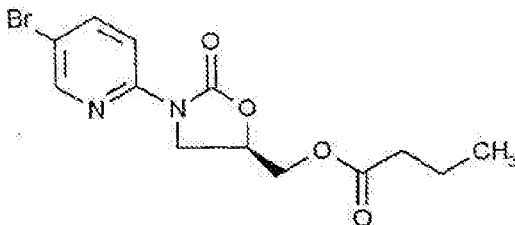


5 K miješanoj otopini od 100 g (0,58 mola) 2-amino-5-brompiridina u 400 ml 1,2-dikloretana pri temperaturi vrelišta dokaplje se 78,0 ml (0,64 mola) etil estera klornravlje kiseline. Nakon dodatka kuha se 2 sata pod refluksu i zatim se smjesa može ohladiti na sobnu temperaturu. Nastali talog odvoji se filtracijom, dobro se ispere sa 100 ml 1,2 -dikloretana i osuši u visokom vakuumu preko natrijevog hidroksida. Dobije se 98,3 g (72%) naslovnog spoja kao žute krute tvari.

10 Talište: 248-254 °C (rasp.)
 $R_f = 0,23$ (etil acetat)
 MS (EI) $m/z = 198$ (M^+)

Primjer II

15 (5R)-3-(5-brom-piridin-2-il)-5-butiriloksi-metil-oksazolidin-2-on



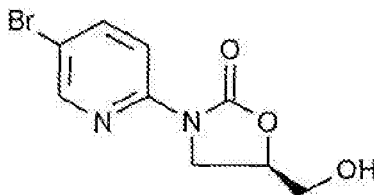
20 Suspenziju od 2,17 g (25 mmolova) litijevog bromida i 5,46 g (25 mmolova) tributilfosfin oksida u 73 ml ksilola kuha se 1 sat na vodenoj kupelji. K tome se pri ključanju dokaplje mješavinu od 58,5 ml (0,42 mola) trietilamina i 66,6 g (0,42 mola) (R)-glicidil butirata. Istovremeno se tijekom 20 minuta u obrocima doda 98,2 g (0,42 mola) spoja iz primjera I. Po završenom dodavanju miješa se još 1 sat pod refluksom. Pusti se ohladiti na sobnu temperaturu i otapalo se ispari u vakuumu. Nakon kromatografije ostatka na 1 kg silika gela (toluol : etil acetat 95:5) dobije se 37,9 g (26%) naslovnog spoja kao ulja.

25 $R_1 = 0,43$ (toluol : etil acetat 4:1)
 MS (FAB), $m/z = 343$ ($M+H^+$)

30 1H NMR (250 MHz, D_6 DMSO) : $\delta=0,81$ (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 1,5 (m, 2H, $CH_3CH_2CH_2CO$); 2,29 (t, $J=7$ Hz, 2H, $CH_3CH_2CH_2CO$); 3,91 (dd $J=7$ Hz, 10 Hz 1 H H-4 trans); 4,25 (dd, $J=9$ Hz, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,36 (m, 2H, CH_2O); 4,97 (m, 1H, H-5); 8,08 (d, $J=1$ Hz, 2H, piridil H-3,4); 8,50 (d, $J=1$ Hz, piridil H-6).

Primjer III

35 (5R)-3-(5-brom-piridin-2-il)-5-hidroksimetil-oksazolidin-2-on



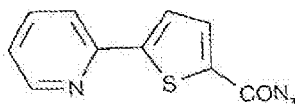
40 Otopinu od 19,6 g (57,3 mmolova) spoja iz primjera I u 125 ml bezvodnog metanola pomiješa se sa 185 mg (0,57 mmola) cezijeveg karbonata i miješa se 5 sati pri sobnoj temperaturi. Otapalo se ispari u vakuumu i ostatak se promiješa s 30 ml etera. Talog se odvoji filtracijom, ispere s 25 ml vode i 5 ml etera i osuši u visokom vakuumu. Dobije se 10,73 g (69%) naslovnog spoja kao svjetljih kristala.

45 Talište: 0,09 (toluol : etil acetat 4:1)
 MS (DCI, NH_3), $m/z = 273$ ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CD}_3\text{-OD}$) δ = 3,68 (d, J = 5, 9 Hz, 1H, CH_2O); 3,87 (dd, J = 4, 9 Hz, 1H, CH_2O); 4,06 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4, trans); 4,26 (dd, J = 9, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,75 (m, 1H, H-b); 7,92 (dd, J = 1,5 Hz, 10 Hz, 1H, piridil H-3); 8,12 (d, J = 10 Hz, 1H, piridil H-4); 4,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H, piridil H-6).

5 Primjer IV

5-(2-piridil)-tiofen-2-karbonska kiselina-azid



10

20 g (37,45 mmolova) 5-(2-piridil)-tiofen-2-karbonske kiseline otopi se u 200 ml acetona, pomiješa s 15,94 ml (115 mmolova) trietilamina i ohladi na 0°C . K tako dobivenoj reakcijskoj otopini polako uz miješanje dokaplje se otopinu od 14,85 ml (115 mmolova) butil estera klornjavljive kiseline u 88 ml acetona. Nakon 1 sata pri 0°C dokaplje se otopinu od 9,5 g (146 mmolova) natrijevog azida u 44 ml vode, miješa se još 1 sat pri 0°C i pusti se da dođe na sobnu temperaturu. Reakcijsku smjesu se prelije na ledenu vodu, odsisa i odmah dalje pretvara.

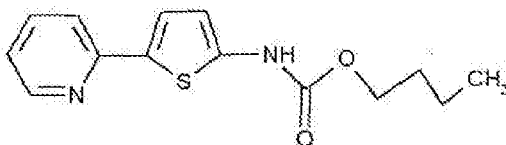
15

Iskorištenje: 21 g vlažnog praha.

Primjer V

20

5-(2-piridil)-butiloksikarbonilamino-tiofen

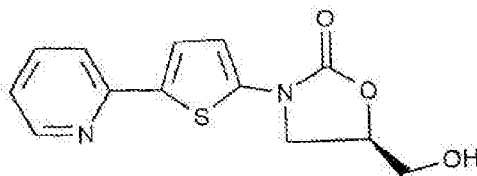


25 21 g spoja iz primjera IV unese se u obrocima u 400 ml ključalog n-butanola. Po završetku razvijanja plinova miješa se još 15 minuta pod refluksom. Kad se ohladi na sobnu temperaturu zgusne se, ostatak se promiješa s eterom, odisisa se i osuši u sušilici s optočnim zrakom pri 50°C . Iskorištenje: 18,8 g (75% od teorijskog).

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

Primjer VI

35 (5R)-3-(5-(2-piridil)-tiofen-2-il)-5-hidroksimetil-oksazolidin-2-on



40 18,8 g (68 mmolova) spoja iz primjera V otopi se u 190 ml THF-a, pomiješa s 10 mg 1,10-fenantrolin-hidrata i ohladi na -70°C . Sada se polako dokaplje približno 27 ml 2,5 N otopine n-butil-litija u heksanu do promjene boje na crveno. Na kraju se dokaplje 9,6 ml (68 mmolova) (R)-glicidilbutirata. Pusti se da dođe na sobnu temperaturu, pomiješa se sa zasićenom otopinom amonijevog klorida, organsku fazu se odvoji i vodenu fazu se ekstrahira dva puta s metilenkloridom. Sjedinjene organske faze se osuše (Na_2SO_4) i zgusnu. Ostatak se promiješa s eterom i odisisa.

45 Iskorištenje: 15,3 g (81,5% od teorijskog).

R_f = 0,06 (CH_2Cl_2 : CH_3OH = 100:3)

Talište: 191°C

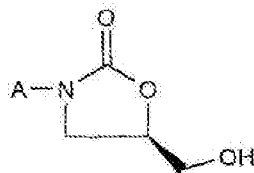
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 8,45 (d, J = 5 Hz, 1H); 7,7-7,9 (m, 2H); 7,6 (d, J = 5 Hz, 1H); 7,15-7,25 (m, 1H);

6,58 (d, J= 5 Hz, 1H); 5,28 (t, J= 7 Hz, 1H); 4,77-4,9 (m, 1H); 4,13 (dd, J= 10 Hz, 9 Hz, 1H); 3,86 (dd, = 10 Hz, 6 Hz, 1H); 3,55-3,78 (m, 2H).

Analogno propisima primjera I do VI pripremljeni su spojevi navedeni u tablici 1.

5

Tablica 1:

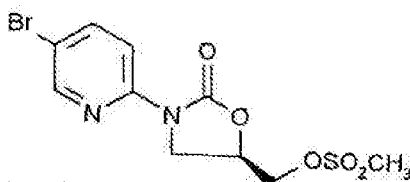


10

Primjer br.	A	Tal. (°C)	R _f /Protočno sredstvo omjer	Iskorištenje (% od teor)
VII		209 uz rasp	-	61
VIII		185	-	71
IX		144	0,32, I (95:5)	78
X		132	-	79
XI		165	0,1, V (1:4)	45

Primjer XII

15 (5R)-3-(5-brom-piridin-2-il)-5-metansulfoniloksi-metil-oksazolidin-2-on



20 Miješanu otopinu od 10,5 g (38,44 mmolova) spoja iz primjera III, ohlađenu na 0°C, polako se pomiješa sa 6,40 ml (46,14 mmolova) trietilamina u 36 ml bezvodnog diklor-metana. Miješa se još 10 minuta pri 0-5°C i smjesu se umiješa u 50 ml ledene vode. Organsku fazu se odvoji, ispere s 20 ml zasićene otopine NaHCO₃ i 20 ml ledene vode i osuši preko MgSO₄. Otapalo se ispari u vakuumu i ostatak se protrlja s 50 ml etera i osuši u visokom vakuumu. Dobije se 12,3 g (95%) naslovnog spoja kao bezbojnih kristala.

Talište: 138-138,5°C

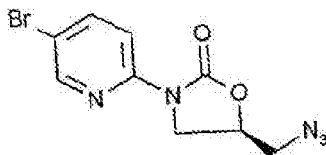
$R_f = 0,66$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$) = 95:5)

MS (DCI, NH_3) $m/z = 351$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

¹H-NMR (250 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 3,25$ (s, 3H, OSO_2CH_3); 3,91 (dd, $J = 7, 10$ Hz, 1H, 4-H trans); 4,27 (dd, $J = 10, 10$ Hz, H-4 cis); 4,52 (m, 2H, CH_2O); 5,02 (m, 1H, H-5); 8,09 (s, 2H, piridil H-3,4); 8,52 (s, 1H, piridil H-6).

Primjer XIII

(5R)-3-(5-brom-piridin-2-il)-5-azidometil-oksazolidin-2-on



Miješanu otopinu od 12,5 g (35,6 mmolova) spoja iz primjera XII u 48 ml bezvodnog DMF-a pomiješa se s 3,01 g (46,28 mmolova) natrijevog azida i miješa se 3 sata pri 70°C. Pusti se ohladiti na sobnu temperaturu i umiješa se u 100 ml ledene vode. Nastali talog odvoji se filtracijom, ispere s 50 ml vode i 20 ml petrol etera i osuši na zraku. Dobije se 10,1 g (95%) naslovnog spoja kao svjetlih kristala.

Talište: 64-67°C

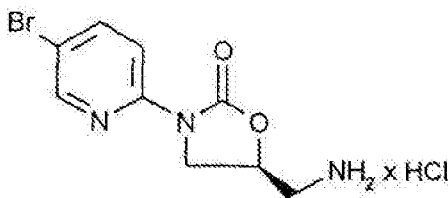
$R_f = 0,63$ (toluol : etil acetat 2:3)

MS (DCI, NH_3) $m/z = 298$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

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

Primjer XIV

(5R) -3- (5-broxn-piridin-2-il) -5-aminometil-oksazolidin-2-on hidroklorid



Miješanu otopinu od 10,1 g (33,9 mmola) spoja iz primjera XIII u 16,5 ml 1,2-dimetoksietana zagrije se na 50°C. Polako se dokaplje 4,68 ml (4,70 mmola) trimetilfosfita (razvijanje plina) i po završetku dodavanja miješa se još 2 sata pri 90°C. Sada se dokaplje 6,6 ml 6 N HCl i miješa se još jednom 2 sata pri 90°C. Pusti se ohladiti na sobnu temperaturu, talog se odvoji filtracijom, ispere s 2 x 10 ml 1,2-dimetoksietana i osuši u visokom vakuumu preko NaOH. Dobije se 8,9 g (85%) naslovnog spoja kao bezbojnih kristala.

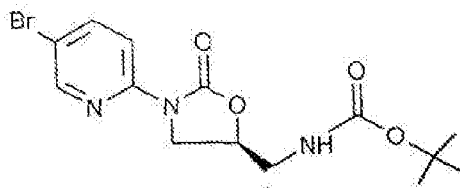
Talište: 260-262°C

$R_f = 0,53$ (acetonitril : voda 4:1) 143 (EI) $m/z - 271$ (M)⁺

¹H-NMK (250 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 3,28$ (m, 2H, CH_2NH_2); 3,93 (dd, $J = 7,9$ Hz, 1H, 4-H trans); 4,28 (dd, $J = 9,9$ Hz, H-4 cis); 5,00 (m, 1H, H-5); 8,05 (s, 2H, piridil H-3,4); 8,5 (m, 3H, NH_2 , piridil H-6).

Primjer XV

(5S)-3-(5-brom-piridin-2-il)-5-((terc.butiloksi)karbonil)-aminometil-oksazolidin-2-on hidroklorid



5

Suspendira se 4,7 g (15 mmolova) spoja iz primjera XIV u 100 ml CH_2Cl_2 . Na kraju se doda 2,2 ml (16 mmolova) trietilamina, pri čemu nastane otopina. Ohladi se na 0°C . Sada se doda 3,5 g (16 mmolova) boc-anhidrida tako, da temperatura se prijeđe $+5^\circ\text{C}$ i pusti se preko noći miješati pri sobnoj temperaturi. Organsku fazu se ispere sa zasićenom otopinom NaCl, osuši preko MgSO_4 i zgusne. Dobije se 5,4 g (97% od teorijskog) proizvoda kao bijele čvrste tvari.

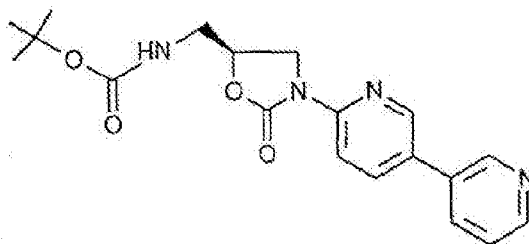
10

Talište: 184°C R_f vrijednost (petrol eter : octeni ester = 10:4) = 0,30

15

Primjer XVI

(5S)-3-(5-[3-piridil]-piridin-2-il)-5-((terc.butiloksi)-karbonil)aminometil-oksazolidin-2-on



20

U atmosferi argona stavi se 5,2 g (14,24 mmolova) spoja iz primjera XV i 2,81 g dietil-(3-piridil)borana u 100 ml aps. THF-a. Doda se otopinu od 0,5 g (0,43 mmola) $[(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}]$ u 90 ml THF-a i 4,9 ml (9,83 mmolova) 2 M otopine natrijevog karbonata. Reakcijsku smjesu pusti se miješati 5 dana pod refluksom. Kad se ohladi doda se 10 g dijatomejske zemlje i zgusne. Ostatak se stavi na kolonu napunjenu sa silika gelom i ispere s octenim esterom. Dobije se 4 g (7 6% od teorijskog) naslovnog spoja.

25

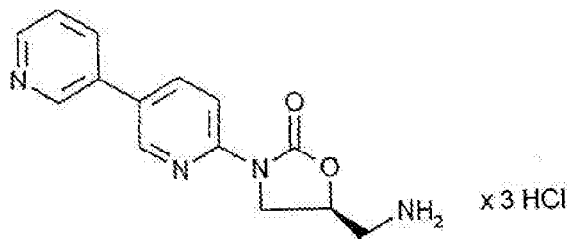
Talište: 163°C R_f vrijednost - 0,36 (CH_2Cl_2 : MeOH = 100:5)

30

Primjer XVII

(5S)-3-(5-[3-piridil]piridin-2-il)-5-aminometil-oksazolidin-2-on trihidreklorid

35



40

3,8 g (10,3 mmolova) spoja iz primjera XVI suspendira se u 25 ml dioksana. Doda se 32,1 ml 4 M otopine HCl u dioksanu i reakcijsku smjesu pusti se miješati preko noći pri sobnoj temperaturi. Zgusne se i ostatak se izmiješa s eterom. Na kraju se čvrstu tvar odsisa kroz fritu i naknadno ispere s eterom. Osuši se u visokom vakuumu i dobije se 3,7 g (95% od teorijskog) naslovnog spoja.

Talište: >250°C

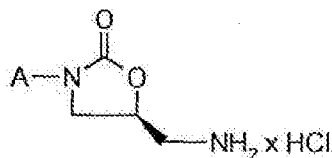
MS (EI) m/z = 271 (M)⁺, 172

5

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO) : δ = 9,35 (sb, 1H), 8,93 (m, 3H); 8,6 (široko, 3H); 8,42 (dd, J= 9, J= 3, 1H); 8,24 (d, J= 9, 1H); 8,11 (dd, J= 7,5, J= 6, 5, 1H); 6,7-5,3 (široko, 2H); 5,06 (m 1H); 4,38 (tr, J= 10, 1H); 4,03 (dd, J= 10, J= 7,5, 1H); 3,29 (m, 2H) .

10 Analogno propisu primjera XII do XVII pripremljeni su spojevi navedeni u tablici II.

Tablica II


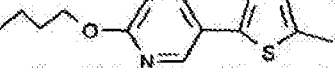
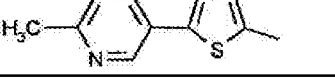
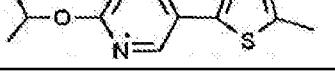
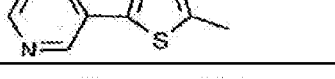


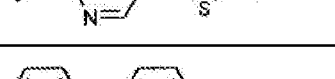
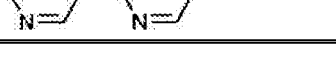


15

Primjer br.	A	Tal (°C)	R _f /Protočno sredstvo omjer	Iskorištenje (% od teor)
XVIII		-	-	95
XIX		-	-	94
XX		-	-	94
XXI		-	0,21, III (9,1)	75
XXII		227 uz rasp.	0,13,III (9,1)	61
XXXIII		80	0,12, II (4,1)	87

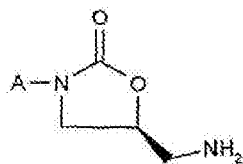
Analogno propisu primjera I do VI pripremljeni su spojevi navedeni u tablici III.

Tablica III

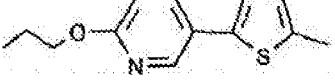
Primjer br.	A	Tal (°C)	R _f /Protočno sredstvo omjer	Iskorištenje (% od teor)
XXIV		172	0,63 (100:1)	94
XXV		177	0,62 (100:1)	92
XXVI		217	-	83
XXVII		206	-	99
XXVIII		210 uz rasp.	-	76
XXIX		112 uz rasp.	-	94
XXX		201 uz rasp	-	80
XXXI		-	-	99
XXXII		186 uz rasp	0,16 (100:5)	67





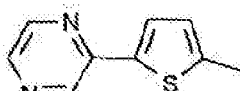
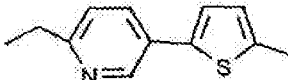
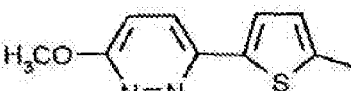

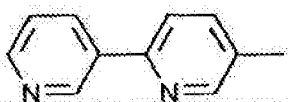
- 5 Spojevi navedeni u tablici IV proizvedeni su u analogiji s propisom primjera XIV i nakon vodene obrade izolirani su kao slobodna baza.

Tablica IV



10

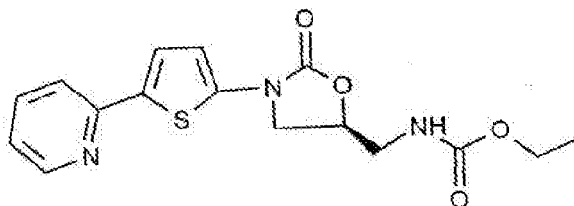
Primjer br.	A	Tal (°C)	R _f /Protočno sredstvo omjer	Iskorištenje (% od teor)
XXXIII		-	-	70

XXXIV		-	-	46
XXXV		168 uz rasp	0,1, I (100:5)	83
XXXVI		-	-	91
XXXVII		-	0,15, I (100:1)	64
XXXVIII		-	0,42, I* (10:1)	47
XXXIX		132	0,25, I* (10:1)	64
XL		-	-	32
XLI		-	-	53
XLII		-	0,08, I (10:1)	56

Proizvodni primjeri VII

5 Primjer 1

(5S)-3-(5-(2-piridil)tien-2-il)-5-etoksikarbonil-aminometil-oksazolidin-2-on



10

348 mg (1 mmol) spoja iz primjera XXVIII pomiješa se s 2 ml metilenklorida i 0,33 ml (2,4 mmola) trietilamina. Tako dobivenu reakcijsku smjesu ohladi se na 0°C i pomiješa sa 115 µl (1,2 mmola) etil estera klornjavljje kiseline. Pusti se da preko noći dođe na sobnu temperaturu, zgusne se i kromatografira na silika gelu (metilenklorid/metanol 100/2).

Iskorištenje: 170 mg (49% od teorijskog).

Talište: 187°C (uz rasp.)

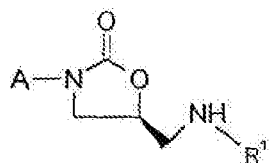
5

$R_f = 0,48$ (I, 100:5)

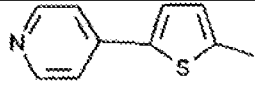

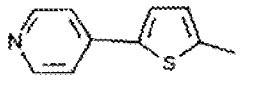
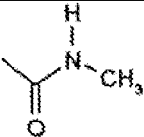
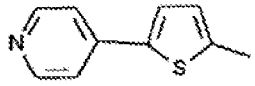
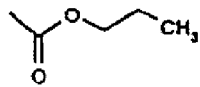
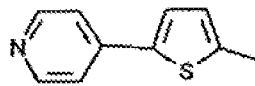
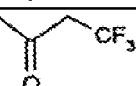
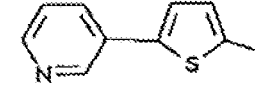
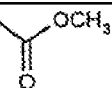
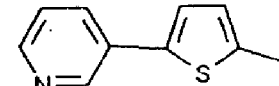
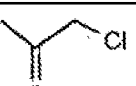
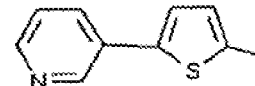
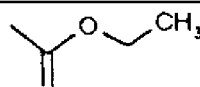
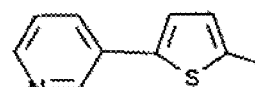

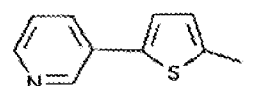
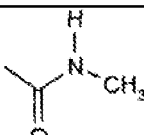
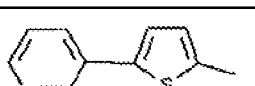
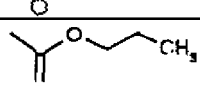

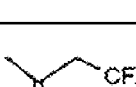
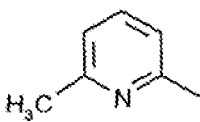
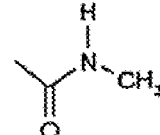

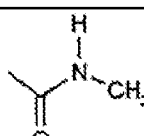
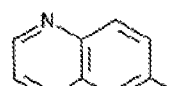
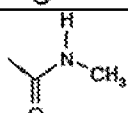
MS (EI): 348 (M+H)⁺ (100%)

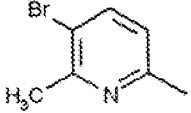
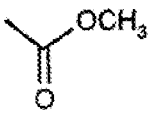
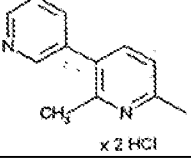
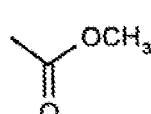
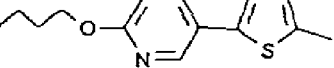

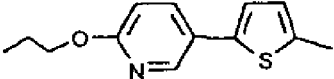
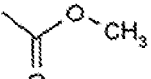
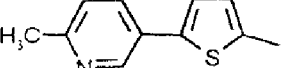
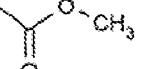
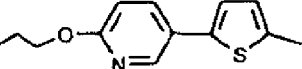
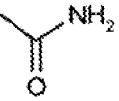
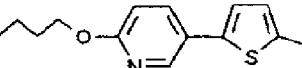
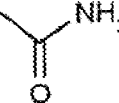
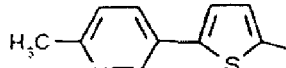
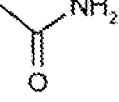
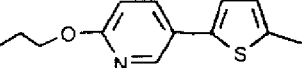
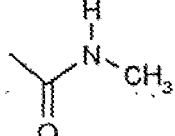
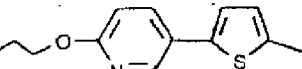
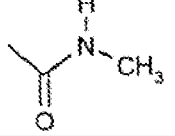
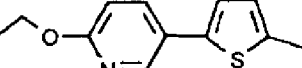
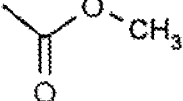

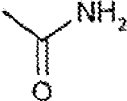
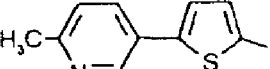
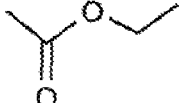
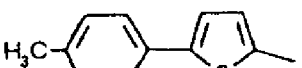
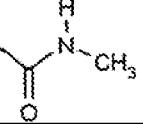
10 Analogno propisu primjera 1 pripremljeni su spojevi navedeni u tablici 1.

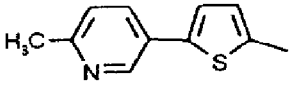
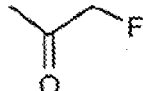
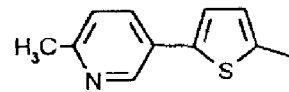
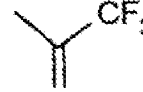
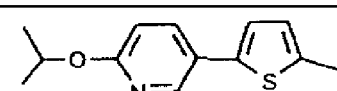
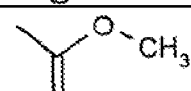
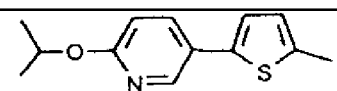
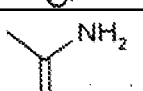
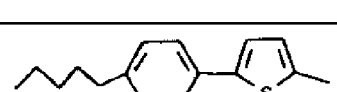
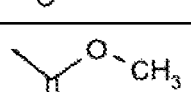

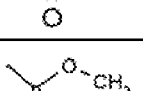
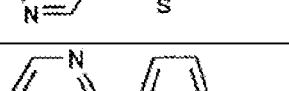
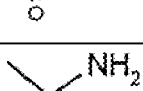
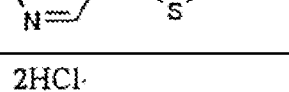
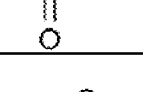
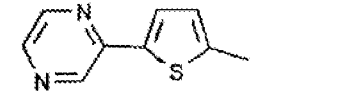

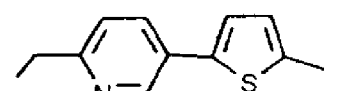
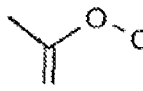
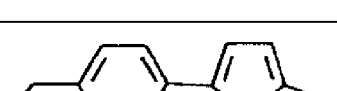
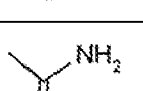

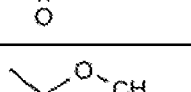
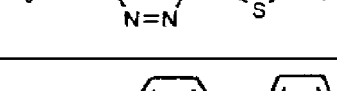
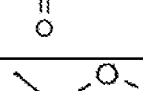
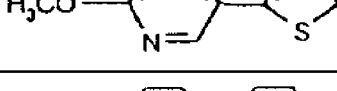
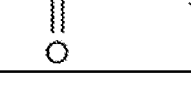
Tablica 1

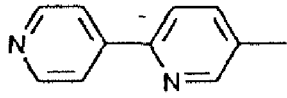
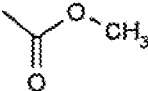
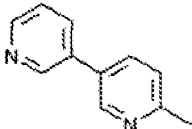
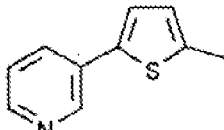
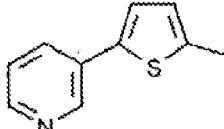
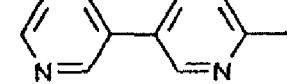
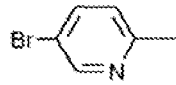
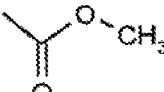
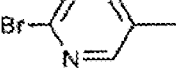
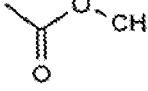


Primjer br.	A	R ¹	Tal (°C)	R _f /Protočno sredstvo omjer	Iskorištenje (% od teor)
2		-CO-CH ₂ Cl	250 uz rasp.	0,34, (100:5) I	8
3			174 uz rasp.	0,11, (100:5) I	15
4			177 uz rasp.	-	45
5			170 uz rasp.	0,1, I (100:5)	60
6			211 uz rasp.	04,45, (100:5) I	60
7			155 uz rasp.	0,27, I (10:1)	84
8			141	0,45, I (10:1)	90
9			183 uz rasp.	0,14, (100:5) I	84
10			187 uz rasp.		27

11			203 rasz.			19
12			192 rasz.	0,45, I (10:1)		38
13			165 rasz.			27
14			187 rasz.			6
15			159 rasz.	0,24, (100:5)	I	38
16			253 rasz.	0,34, (100:5)	I	8
17			164 rasz.	0,31, (100:5)	I	34
18			179 rasz.	0,3, I (100:5)		21
19			205 rasz.	0,4, I (10:1)		25
20			194 rasz.	0,58, I (10:1)		35
21			194 rasz.	-		11
22			161	0,42, I (9:1)		33
23			145	0,41, I (9:1)		74
24			107	0,26, I (9:1)		48

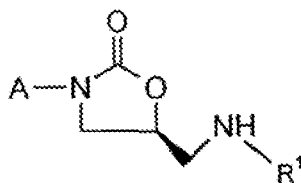
25			121	0,40, I (95:5)	49
26			125	0,24, I (95:5)	56
27			184	0,5, I (10:1)	71
28			184	0,48, I (10:1)	75
29			187	0,63, I (10:1)	49
30			242 rasz.	0,52, I (10:1)	72
31			242 rasz.	0,45, I (10:1)	77
32			254 rasz.	0,27, I (10:1)	49
33			224 rasz.	0,59, I (10:1)	86
34			223 rasz.	0,63, I (10:1)	87
35			177 rasz.	-	28
36			-	-	47
37			178-	-	75
38			218 rasz.	0,5, I (10:1)	74

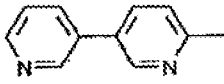
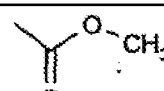
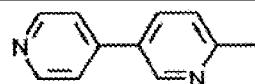
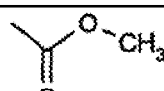
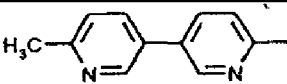
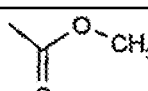
39			218 rasz.	0,48, I (10:1)	36
40			>210 rasz.	0,49, I (10:1)	28
41			140	0,6, I (20:1)	49
42			204 rasz.	0,2, I (20:1)	65
43			175	0,57, I (10:1)	29
44			134 rasz.	0,34 I (100:5)	60
45			233 rasz.	-	84
46	2HCl 		258 rasz.	-	99
47			182	0,39, I (10:1)	54
48			135 rasz.	0,67, I (100:5)	16
49			155	0,25, I (20:1)	12
50			173	0,45, I (20:1)	11
51			205 rasz.	0,1, I (100:1)	30
52			211 rasz.	-	30

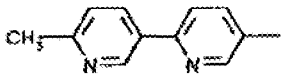
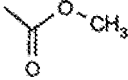
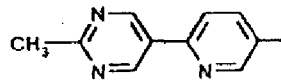
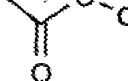
53			187 rasz. uz	0,28, I (10:1)	31
54		-CO-NH ₂	189	0,38, I (10:1)	24
55		-CO-NH ₂	218	0,42, I (10:1)	33
56		-CO-NH ₂	152	0,36, I (10:1)	7
57		-CO ₂ -C(CH ₃) ₃	163	0,36, (100:5) I	76
58			-	0,38, II (1:1)	36
59			131	-	31

Analogno propisu primjera XVI pripremljeni su spojevi navedeni u tablici 2.

5 Tablica 2



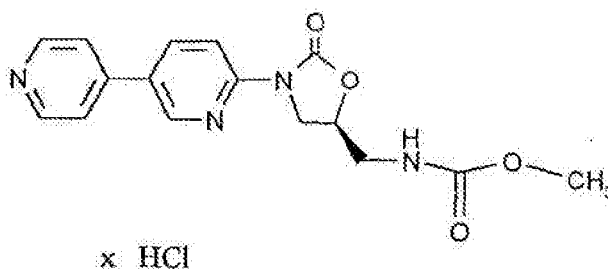
Primjer br.	A	R ¹	Tal (°C)	R _f /Protočno sredstvo omjer	Iskorištenje (% od teor)
60			-	0,11, I (10:1)	68
61*			-	0,33, I (10:1)	35
62*			-	0,33, I (10:1)	56

63*			168	0,28, I (10:1)	49
64*			198	0,38, I (10:1)	50

* Spojevi 61 do 64 pripremljeni su analogno propisu XVI iz odgovarajućih trimetilstanilnih spojeva.

5 Primjer 65

(5S)-3-(5-(4-piridil)-piridin-2-il)-3-metoksikarbonil-aminometil)-2-oksazolidinon hidroklorid



10

K otopini od 500 mg (1,6 mmola) spoja iz primjera 61 u 60 ml dioksana doda se 2,04 ml (8,16 mmolova) 4 N HCl u dioksanu i na kraju 200 ml etera. Izlučeni talog se odsisa, ispere s eterom i osuši u visokom vakuumu.

Iskorištenje: 0,555 g (90%).

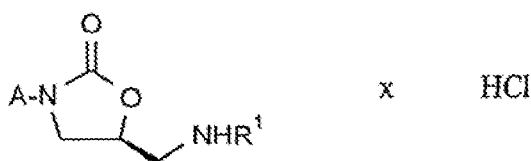
15


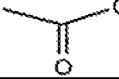

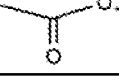
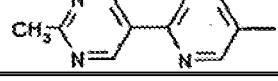
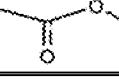
¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 8,9-9,2 (m, 3H) ; 8,45-8,55 (m, 3H) ; 8,30 (bt, 1H, NH) ; 8,20 (d, 2H) ; 4,70 (m, 1H); 4,30 (dd, 1H); 3,95 (dd, 1H); 3,52 (s, 3H=); 3,45 (m, 2H).

Analogno propisu primjera 65 pripremljeni su spojevi navedeni u tablici 3.

20

Tablica 3

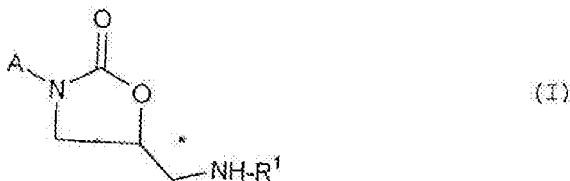


Primjer br.	A	R ¹	Tal (°C)	Iskorištenje (% od teor.)
66			239°C uz rasp	93%
67			227°C uz rasp	87%
68			207°C uz rasp	70%

25

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Heteroaril-oksazolidinoni opće formule (I)



naznačen time da

R^1 predstavlja ostatak formule $D-R^2$, $-CO-R^3$ ili $-CO-NHR^4R^5$, u kojoj

D predstavlja $-CO_2$ ili $-SO_2$ skupinu,

R^2 predstavlja fenil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 7 ugljikovih atoma,

R^3 predstavlja trifluorometil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 6 ugljikovih atoma, koji može biti supstituiran s halogenim ili s trifluorometilom,

R^4 i R^5 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 5 ugljikovih atoma,

A predstavlja preko ugljikovog atoma izravno povezan šesteročlani aromatski heterocikl s najmanje jednim dušikovim atomom, ili

preko ugljikovog atoma izravno povezan šesteročlani, bi- ili triciklički aromatski ostatak s prstenom koji sadrži najmanje jedan dušikov atom, ili

β -karbolin-3-il ili preko šesteročlanog prstena izravno povezan indolizinil, ili

preko ugljikovog atoma izravno povezan peteročlani aromatski heterocikl sa do 3 heteroatoma iz niza S, N i/ili O, koji dodatno može imati jedan anelirani benzolni ili naftilni prsten, pri čemu su svi cikli, po potrebi, supstituirani do trostruko, jednako ili različito, s karboksi, halogenim, cijano, merkaptom, formilom, trifluorometilom, nitro, ravnim ili razgranatim alkoksi, alkoksikarbonilom, alkiltio ili acilom uvijek sa do 6 ugljikovih atoma, ili s ravnim ili razgranatim alkilom sa do 6 ugljikovih atoma, koji sa svoje strane može biti supstituiran s hidroksi, ravnim ili razgranatim alkoksi ili acilom. sa do 5 ugljikovih atoma ili sa skupinom formule $-NR^6R^7$, u kojoj

R^6 i R^7 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, cikloalkil s 3 do 6 ugljikovih atoma ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 5 ugljikovih atoma ili fenil, ili zajedno s dušikovim atomom tvore peteročlani do šesteročlani, zasićeni heterocikl s, po potrebi, jednim daljnjim heteroatomom iz niza N, S i/ili O, koji sa svoje strane, po potrebi, također na drugom dušikovom atomu, može biti supstituiran s ravnim ili razgranatim alkilom ili acilom sa do 3 ugljikova atoma, i/ili

cikli su po potrebi supstituirani sa skupinom formule $-NR^6R^7$, u kojoj

R^6 i R^7 su jednaki ili različiti i imaju gore navedeno značenje za R^6 i R^7 i s njima su identični ili su različiti od njih, i/ili

cikli su po potrebi supstituirani sa (C_2-C_8) -alkenil-fenilom, fenilom ili s peteročlanim ili šesteročlanim zasićenim ili nezasićenim heterociklom sa do 3 heteroatoma iz niza S, N i/ili O, koji su sa svoje strane, po potrebi, supstituirani sa skupinom formule $-CO-NR^8R^9$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}-S(O)_2-R^{13}$ i $R^{14}R^{15}N-SO_2-$ ili $R^{16}S(O)_a-$ u kojoj

a predstavlja broj 0, 1 ili 2,

R^8 , R^9 , R^{12} , R^{14} i R^{15} su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 6 ugljikovih atoma ili fenil,

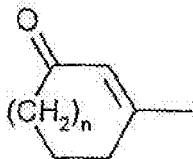
R^{10} i R^{11} su jednaki ili različiti i imaju gore navedeno značenje R^6 i R^7 i s njima su identični ili su različiti od njih

R^{13} i R^{16} su jednaki ili različiti i predstavljaju alkil sa do 4 ugljikova atoma ili fenil, koji je po potrebi supstituiran s ravnim ili razgranatim alkilom sa do 4 ugljikova atoma,

i/ili su, sa svoje strane, po potrebi, do dvostruko, jednako ili različito supstituirani s karboksi, halogenim, cijano, merkaptom, formilom, trifluorometilom, nitro, fenilom, ravnim ili razgranatim alkoksi, alkoksikarbonilom, alkiltio ili acilom uvijek sa do 6 ugljikovih atoma ili alkilom ravnog ili razgranatog lanca sa do 6 ugljikovih atoma, koji sa svoje strane može biti supstituiran s hidroksi, ravnim ili razgranatim alkoksi ili acilom sa do 5 ugljikovih atoma ili sa

skupinom formule $-NR^{17}R^{18}$, u kojoj

R^{17} i R^{18} imaju gore navedeno značenje za R^6 i R^7 i s njima su identični ili su različiti od njih, i/ili cikli su po potrebi supstituirani s jednim ostatkom formule



u kojoj

n predstavlja broj 0, 1 ili 2, i njihovi stereoizomeri, smjese stereoizomera i soli.

2. Spojevi opće formule (I) prema zahtjevu 1, **naznačeni tima** da

R^1 predstavlja ostatak formule $D-R^2$, $-CO-R^3$ ili $CH-NHR^4R^5$, u kojoj

D predstavlja CO_2 - ili SO_2 - skupinu,

R^2 predstavlja fenil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 5 ugljikovih atoma,

R^3 predstavlja trifluorometil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 5 ugljikova atoma, koji može biti supstituiran s fluorom, klorom, bromom ili s trifluorometilom

R^4 i R^5 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 4 ugljikova atoma

A predstavlja preko ugljikovog atoma povezan kinolinil, pteridinil, akridinil, kinazolinil, kinoksalinil, naftiridinil, ftalazinil, kinolil, izokinolil, piridil, pirazininil, pirimidinil ili piridazinil, ili

preko ugljikovog atoma izravno povezan pirolil, imidazolil, furil, tienil, tiazolil, oksazolil, izotiazolil, izoksazolil ili furanzanil, ili također preko ugljikovog atoma izravno povezan peteročlani prsten indolil, benzo[b]tienil, nafto[2,3-b]tienil, benzo[b]-tiazolil, benzo[b]imidazolil ili benzo[b]furanil, koji su po potrebi supstituirani do trostruko, jednako ili različito, s fluorom, klorom, bromom, ravnim ili razgranatim alkilom, acilom ili alkoksi uvijek sa do 5 ugljikovih atoma ili s fenilom, pirirnidilom, piridazinilom ili piridilom, koji sa svoje strane mogu biti supstituirani s ravnim ili razgranatim alkilom, acilom ili alkoksi uvijek sa do 5 ugljikovih atoma ili sa skupinom formule $-NR^6R^7$, u kojoj

R^6 i R^7 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil, ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 4 ugljikova atoma, i njihovi stereoizomeri, smjese stereoizomera i soli.

3. Spojevi opće formule (I) prema zahtjevu 1, **naznačeni time** da

R predstavlja ostatak formule $D-R^2$, $-CO-R^3$ ili $-CO-NHR^4R^5$, u kojoj

D predstavlja CO_2 - ili SO_2 - skupinu,

R^2 predstavlja fenil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 4 ugljikova atoma,

R^3 predstavlja trifluorometil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 3 ugljikova atoma, koji može biti supstituiran s fluorom, klorom, bromom ili s trifluorometilom,

R^4 i R^5 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil i ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 3 ugljikova atoma,

A predstavlja tienil, piridil ili kinolil, koji je po potrebi do dvostruko, jednako ili različito supstituiran s klorom, bromom, ravnim ili razgranatim alkilom ili alkoksi uvijek sa do 5 ugljikovih atoma ili s fenilom, piridazinilom, pirimidilom ili piridilom, koji sa svoje strane mogu biti supstituirani s ravnim ili razgranatim alkilom, acilom ili alkoksi uvijek sa do 5 ugljikovih atoma ili sa skupinom formule $-NR^6R^7$, u kojoj

R^6 i R^7 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil, ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil ili alkil ravnog ili razgranatog lanca sa do 3 ugljikova atoma, i njihovi stereoizomeri, smjese stereoizomera i soli.

4. Spojevi opće formule (V)



naznačeni time, da

5 A ima značenje navedeno u zahtjevu 1, i R predstavlja C₁-C₄-alkil, i njihovi stereoizomeri, smjese stereoizomera i soli.

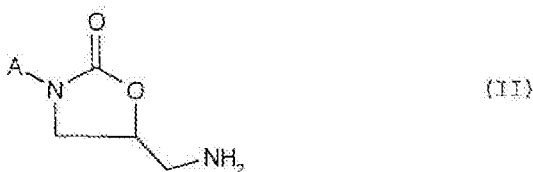
5. Spojevi opće formule (VI),



10 **naznačeni time**, da

A ima značenje navedeno u zahtjevu 1, i i njihovi stereoizomeri, smjese stereoizomera i soli.

15 6. Postupak za proizvodnju spojeva opće formule (I) prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se spojevi opće formule (II)



u kojoj

20 A ima značenje navedeno u zahtjevu 1, kemijski pretvaraju sa spojevima opće formule (III)
R¹-E (III)

u kojoj

25 R¹ ima značenje navedeno u zahtjevu 1, i

E predstavlja halogen ili ravan ili razgranati alkil, alkoksi ili oksialkoksikarbonil uvijek sa do 5 ugljikovih atoma, u inertnim otapalima, po potrebi u prisutnosti baze, i po potrebi spojevi se uobičajenim metodama prevode u njihove soli, odnosno oslobađaju iz svojih soli, i, po potrebi, uobičajenim metodama rastavljaju se stereoizomeri.

30 7. Spojevi opće formule (I) prema zahtjevu 1 **naznačeni time**, da se upotrebljavaju pri suzbijanju bolesti

8. Upotreba spojeva opće formule (I) prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da se oni rabe za proizvodnju lijekova.

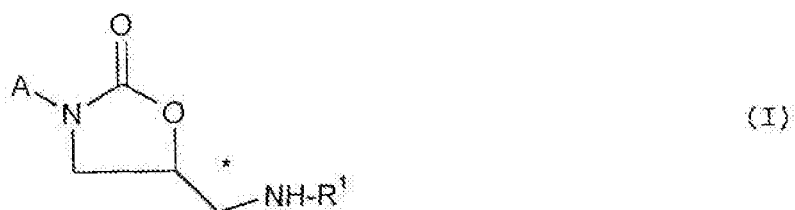
9. Lijek, **naznačen time**, da sadrži spoj opće formule (I) prema zahtjevu 1.

35

SAŽETAK

Izum se odnosi se na nove heteroaril-oksazolidinone opće formule (I)

40



u kojoj supstituenti imaju značenje navedeno u opisu, postupke za njihovu proizvodnju i njihovu uporabu kao lijeka, osobito kao antibakterijskog lijeka.