

**ANTIBAKTERIÁLIS HATÁSÚ OXAZOLIDINON-SZÁRMAZÉKOK,
ELŐÁLLÍTÁSUKRA SZOLGÁLÓ ELJÁRÁS, AZOKAT HATÓANYAGKÉNT
TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK, ALKALMAZÁSUK ÉS
INTERMEDIEREK**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

KIVONAT

A találmány új (I) általános képletű, oxazolidinon-vegyületek fluorkinolon-származékaira, azok gyógyászatilag elfogadható sóira vagy szolvátjaira, vagy geometriai vagy optikai izomereire, vagy az izomerek bármely arányú elegyeire vagy polimorf formáira vonatkozik. Az (I) általános képletében:

- 10 X jelentése CR^6 általános képletű csoport vagy nitrogénatom;
 R^1 jelentése valamilyen szerves csoport;
 R^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport;
 R^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy aminocsoport;
- 15 R^4 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom;
 R^5 jelentése valamilyen szerves csoport;
A jelentése valamilyen szerves csoport;
W jelentése 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8- tagú, egy vagy több nitrogénatomos heterociklusos gyűrűt tartalmazó csoport.

- 20 A találmány szerinti vegyületek antimikrobiális hatással rendelkeznek, így alkalmazhatók ember vagy melegvérű állatok mikrobás fertőzéseinek kezelésére. A találmány tárgya még a találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló eljárás, azokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények, alkalmazásuk és intermediereik.

PK

Jellemező képlet : (I) általános képlet

P 0 4 0 3 7 0

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**ANTIBAKTERIÁLIS HATÁSÚ OXAZOLIDINON-SZÁRMAZÉKOK,
ELŐÁLLÍTÁSUKRA SZOLGÁLÓ ELJÁRÁS, AZOKAT HATÓANYAGKÉNT
TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK, ALKALMAZÁSUK ÉS
INTERMEDIEREK**

- 5 A találmány oxazolidinon-vegyületek új, antimikrobiális hatású fluor-kinolon-származékaira vonatkozik, amelyek ember vagy melegvérű állatok mikrobás fertőzéseinek kezelésére alkalmazhatók. A találmány tárgya még a fenti vegyületek előállítására szolgáló eljárás, azokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények, alkalmazásuk és intermedierek.
- 10 Néhány éve a gyógyszeriparban nem folytatnak kutatásokat új antibakteriális szerek, különösen Gram-pozitív baktérium, így *Staphylococcusok*, *Enterococcusok*, *Streptococcusok* és mycobaktériumok ellenes szerek kifejlesztésére. Mindezek ellenére különös fontosságot tulajdonítanak a Gram-pozitív baktériumoknak, mivel ezek riasztó mértékben váltak rezisztensé a szokásosan alkalmazott antibiotikumokkal szemben, és így a kórházi környezetben nehezzé vált ezen organizmusok kezelése és teljes kiirtása. Ilyen baktériumok például a meticillin rezisztens *Staphylococcus* (MRSA), vancomycin rezisztens *Enterococcus* (VRE), meticillin rezisztens *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), penicillin rezisztens *Staphylococcus pneumoniae* (PRSP) stb.
- 15
- 20 A baktériumellenes hatású oxazolidinon-származékok a Gram-pozitív organizmusok ellen magas aktivitást mutató szintetikus gyógyszerek legújabb csoportját képezik. Az új hatásmechanizmusnak köszönhetően ezek a vegyületek hatásosak mind az érzékeny, mind a rezisztens kórokozók, ideértve az MRSA, MRSE vagy a VRE ellen.
- 25 A szakirodalomban számos baktériumellenes hatású oxazolidinon-származékot ismertettek, például a WO 9507271, WO 9323384, WO 9854161, WO 9514684, WO 9721708, WO 9514684, WO 9730981, WO 9737980, WO 9801447, WO 9912914, WO 9613502 számú közrebocsátási iratokban.
- 30 A fentiekben hivatkozott iratokban az oxazolidinon-származékokat rezisztens Gram-pozitív organizmusokkal szemben hatásos vegyületekként is-

mertették.

A legújabb antibiotikumok alkalmazása ellenére is az új rezisztenciák megjelenésének következtében fennáll az igény erősebb, rezisztens törzsekkel szemben hatásos, előnyösen széles antimikrobás spektrumú, új antibiotikumok kifejlesztésére.

A találmány olyan új oxazolidinon-származékokat biztosít, amelyek annak köszönhetően, hogy a Gram-negatív organizmusokkal szemben hatások, mialatt Gram-pozitív organizmusokkal szemben javított hatást mutatnak, széles antimikrobás spektrummal rendelkeznek.

A találmány tehát új (I) általános képletű oxazolidinon-vegyületek fluor-kinolon-származékaira, gyógyászatilag elfogadható sóikra, szolvátjaikra, geometriai és optikai izomereikre, az izomerek bármely arányú elegyeire és polimorf formáikra vonatkozik, amelyek képletében:

X jelentése CR^6 általános képletű csoport vagy nitrogénatom;

R^1 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-hidroxiethyl-, 2-fluoretil- vagy adott esetben 1 vagy 2 fluoratómmal szubsztituált fenilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy aminocsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom;

R^6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogénalkoxics csoport, vagy

R^1 és R^6 együtt (i), (ii) vagy (iii) általános képletű hidat alkotnak;

R^5 jelentése hidrogénatom, halogénatom, OCH_3 , 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-, vagy 1-4 szénatomos halogénalkilcsoport;

A jelentése $-CH_2-NH-R^7$ általános képletű csoport vagy $-CHOH-C\equiv CH$ képletű csoport; ahol

R^7 jelentése izoxazolcsoport, $-CO-R^8$, $-CS-R^8$, $-CS-OR^8$, $-COOR^8$, $-CONHR^8$, $-CSNHR^8$, $-SO_2-R^8$ vagy a (iv) általános képletű csoport, ahol

R^8 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogénalkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, aril-, egy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos karboxialkil-, ciano- vagy aminocsoport;

5 R^9 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, OH, 1-4 szénatomos alkoxi-, NO_2 csoport, $NR^{12}R^{13}$ vagy $CO-R^{12}$ általános képletű csoport; ahol R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

10 W jelentése (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi) vagy (xii) általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Előnyösen R^1 jelentése ciklopropil-, etil-, 2-fluoretill-, fenil- vagy difluorfenilcsoport, vagy R^1 és R^6 együtt az (i) általános képletű hidat képezhetik.

15 Előnyösen R^6 jelentése hidrogénatom, CH_3 , OCH_3 , $OCHF_2$ csoport, F vagy Cl atom. Még előnyösebben R^6 jelentése hidrogén- vagy fluoratom.

Előnyösen R^4 jelentése fluor- vagy klóratom, és R^3 jelentése hidrogénatom.

20 Előnyösen W jelentése (vi), (vii), (viii) vagy (xii) általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{11} jelentése a fenti.

A találmány szerinti vegyületek oxazolidinonyűrűjük 5. szénatomján királis centrummal rendelkeznek. A Cahn-Ingold-Prelog nevezéktannak megfelelően az (I) általános képletű vegyületeken az oxazolidinonyűrű 5. szénatomjának előnyös konfigurációja az (*S*)-konfiguráció, amennyiben A jelentése $-CH_2-NH-R^7$ általános képletű csoport, illetve (*R*)-konfiguráció, amennyiben A jelentése $-CHOH-C\equiv CH$ képletű csoport.

Ezenkívül a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek további királis centrumokat tartalmazhatnak. Magától értetődik, hogy a találmány magába foglalja az összes antibakteriális hatással rendelkező optikai izomert, diasztereomert és ezek bármely arányú, fenti hatással rendelkező elegyeit.

30 Előnyös találmány szerinti vegyületeket az alábbiak:

7-(4-{4-[5-(*S*)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-

- 1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 7-[3-({4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}metilamino)azepán-1-il]-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-1-etil-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-etil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-fenil}piperazin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav;
- 9-[3-({4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}metilamino)pirrolidin-1-il]-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav;
- 9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav;
- 1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-(2-fluor-4-{5-(S)-[(3-metil-tioureido)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}fenil)piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 1-ciklopropil-7-[4-(4-{5-(S)-[(3-etil-ureido)metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 1-ciklopropil-7-(4-{4-[5-(S)-(etoxikarbonilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-[2-fluor-4-(5-(S)-{[3-(4-fluor-fenil)akriloil-amino]metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 1-ciklopropil-7-[4-(4-{5-(S)-[(3-etil-tioureido)metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-2-fluor-fenil)piperazin-1-il]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-7-(4-[2-fluor-5-[5-(*R*)-(1-(*R,S*)-hidroxi-prop-2-inil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil]piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etilészter;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etilészter;

- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etilészter;
- 5 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-6,8-difluor-1-(2-fluor-etil)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter;
- 1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-7-(4-{2-fluor-4-[5-(S)-(izoxazol-3-il-aminometil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etilészter;
- 10 1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-7-(4-{2-fluor-4-[5-(R)-(1-hidroxi-prop-2-inil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav;
- 15 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-6,8-difluor-1-(2-fluor-etil)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 20 1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-7-(4-{2-fluor-4-[5-(S)-(izoxazol-3-il-aminometil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav;
- 1-etil-6,8-difluor-7-[4-(2-fluor-4-{5-[(3-metil-tioureido)metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 25 1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-(2-fluor-4-{2-oxo-5-(S)-[(3-propil-tioureido)metil]oxazolidin-3-il}fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 1-ciklopropil-6-fluor-7-(4-{2-fluor-4-[5-(S)-(metánszulfonilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-1-etil-6,8-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter;
- 30 1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-(2-fluor-4-{2-oxo-5-(S)-[(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-metil]oxazolidin-3-il}fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav];

bonsav;

7-(4-{4-[5-(S)-(benzoilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;

5 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-metilészter;

7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter;

10 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-etil-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-metilészter;

7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-etil-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter;

7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-etil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-metilészter;

15 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-etil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter;

9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-metilészter;

20 9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-etilészter;

25 9-[3-({4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}metilamino)pirrolidin-1-il]-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-metilészter;

9-[3-({4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}metilamino)pirrolidin-1-il]-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-etilészter;

30 9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-karbonsav-metilészter;

9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-

-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3*a*-aza-fenalén-5-karbonsav-etilészter;

7-(4-{4-[5-(*S*)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-metil-
5 észter;

7-(4-{4-[5-(*S*)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter;

1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-(2-fluor-4-{5-(*S*)-[(3-metil-tioureido)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}fenil)piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-metil-
10 észter;

1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-(2-fluor-4-{5-(*S*)-[(3-metil-tioureido)metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}fenil)piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etil-
észter;

7-(4-{4-[5-(*S*)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-
15 -metilészter;

7-(4-{4-[5-(*S*)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-6,8-difluor-1-(2-fluor-etil)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-
-metilészter;

20 1-etil-6,8-difluor-7-[4-(2-fluor-4-{5-(*S*)-[(3-metil-tioureido)metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etil-
észter.

A leírásban használt „gyógyászatilag elfogadható szolvátjai” kifejezés az 1-4 szénatomos alkoholok hidrátjaira vagy szolvátjaira vonatkozik.

25 A leírásban használt „gyógyászatilag elfogadható sói” kifejezésbe értendők az alkálifém-sók, így a kálium- vagy nátriumsók; az alkáliföldfém-sók, így a kalcium- vagy magnéziumsók, továbbá a szerves vagy szervetlen savakkal alkotott savaddíciós sók, így többek között a hidrogén-kloridok, hidrogén-bromidok, szulfátok, nitrátok, foszfátok, formiátok, mezilátok, citrátok,
30 benzoátok, fumarátok, maleátok, laktámok és szukcinátok.

A gyógyászatilag elfogadható sókat úgy állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületet valamilyen oldószerben, így éterben, THF-ben, meta-

nolban, etanolban, *terc*-butanolban, izopropanolban, dioxánban stb., vagy ezek elegyében reagáltatjuk a megfelelő mennyiségű bázissal, így nátrium-, kálium-, kalcium- vagy magnézium-hidroxiddal, vagy nátrium-metoxiddal, nátrium-hidriddel, kálium-*terc*-butoxiddal vagy más hasonlóval. A savaddíciós sókat, amennyiben ez lehetséges, úgy állítjuk elő, hogy a vegyületet valami-

5

lyen oldószerben, így éterben, alkoholokban, acetonban, THF-ben, etil-acetátban vagy oldószerelegyben egy savval, így sósavval, hidrogén-bromiddal, kén-, salétrom-, foszfor-, hangya-, metánszulfon-, citrom-, benzoe-, fumár-, malein-, tej- vagy borostyánkőssavval kezeljük.

10 A találmány szerinti sztereoizomereket előállíthatjuk olyan eljárásokkal, amelyekben egyetlen enantiomer formában levő reagensek alkalmazása lehetséges, vagy a reakciót egyetlen enantiomer formában levő reagensek vagy katalizátorok jelenlétében hajtjuk végre, vagy a sztereoizomerek elegyét szokásos eljárások alkalmazásával rezolváljuk. Előnyös eljárások közé tartoznak

15 a királis savakkal, így például a mandula-, kámforszulfon-, borkőssavval vagy más hasonlóval képzett diasztereomer sók rezolválása. Szokásosan alkalmazott eljárásokat a Jaques és mtsai, "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981) szakirodalmi helyen ismertettek.

20 A leírásban használt „1-4 szénatomos alkilcsoport” kifejezés önmagában vagy egy csoport részeként legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportra vonatkozik. Ilyen csoport például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, *szek*-butil- és a *terc*-butilcsoport.

25 Hasonlóan az „1-4 szénatomos alkoxics csoport” kifejezés magába foglalja, például a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, *szek*-butoxi- és a *terc*-butoxics csoportot.

A „2-4 szénatomos alkenilcsoport” kifejezés magába foglalja, például a vinil-, allil-, propenil-, 1-butenil-, 2-butenil- és a 3-butenilcsoportot.

30 Az „1-4 szénatomos halogénalkilcsoport” kifejezés olyan 1-4 szénatomos alkilcsoportra vonatkozik, amely egy vagy több, azonos vagy eltérő halogénatommal szubsztituált. Ilyen csoport például a klórmetil-, fluormetil-, trifluormetil-, klóretil-, fluoretal-, difluoretal-, trifluoretal-, fluorpropil-, klórpropilcsoport stb.

Az „1-4 szénatomos halogénalkoxicsoport” kifejezés olyan 1-4 szénatomos alkoxicsoporra vonatkozik, amely egy vagy több, azonos vagy eltérő halogénatommal szubsztituált. Ilyen csoport például a klórmetoxi-, fluor-
 metoxi-, trifluormetoxi-, klóretoxi-, fluoretoxi-, difluoretoxi-, trifluoretoxi-, fluor-
 propoxi-, klórpropoxicsoport stb.

A „3-6 szénatomos cikloalkilcsoport” kifejezés példaként említjük meg a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoportot.

A leírásban használt „halogénatom” kifejezés fluor-, klór-, bróm- és jód-atomra vonatkozik, mindezek mellett előnyös jelentése fluor- vagy klóratom.

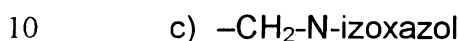
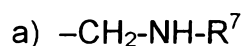
A leírásban használt „arilcsoport” kifejezés például az olyan fenil- és naftilcsoportra vonatkozik, amelyekben a gyűrű bármely helyzetében, adott esetben legfeljebb öt, előnyösen legfeljebb két, azonos vagy eltérő szubsztituenssel helyettesített. Megfelelő szubsztituens példaként említjük meg a halogénatomot, amino-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és a fenilcsoportot.

A találmány szerinti vegyületeket számos útvonalon keresztül állíthatjuk elő. A vegyületeket előállíthatjuk az alábbiakban ismertetett eljárások és a szerves kémiai szintézis területén ismert eljárások együttes alkalmazásával, vagy azok a szakterületen jártas szakember által elvégezhető módosításainak végrehajtásával. A vegyületeket előnyösen – de nem csak ezekre korlátozva – az alábbiakban ismertetett eljárásokkal állítjuk elő. A reakciókat az alkalmazott reagenseknek és anyagoknak megfelelő és a végrehajtott átalakításokhoz alkalmazható oldószerben hajtjuk végre. A szerves szintézisben jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy a molekulában jelenlévő funkcionális csoportok és a tervezett átalakítások összeegyeztethetőeknek kell lenniük. Ezért a kívánt találmány szerinti vegyület előállítása érdekében néhány esetben szükséges lehet a szintézis lépések sorrendjének megváltoztatása vagy egy másik, konkrét eljárás választása. Mindezek mellett, az alábbiakban ismertetett néhány eljárásban kívánatos vagy szükséges lehet a találmány szerinti vegyület vagy köztitermék reaktív funkcionális csoportjainak védelme szokásos védőcsoportok alkalmazásával. Számos védőcsoportot és azok beépítésére illetve lehasítására szolgáló eljárást ismertetettek a Greene and Wuts

(Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999) szakirodalmi helyen. A leírásban említett szakirodalmi helyeket hivatkozásként vagy utalásként építjük be leírásunkba.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet reagáltatunk valamely (III) általános képletű vegyülettel, ahol a képletekben:

A' jelentése:



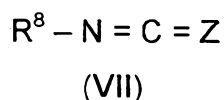
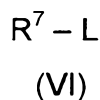
Y jelentése távozó csoport, így például halogénatom (fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom), tozilát- vagy mezilátcsoport vagy más hasonló;

15 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{X}$ és W jelentése a fenti; és

GP jelentése amin-védőcsoport.

Más módszerként az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben A jelentése $-\text{CHOH-C}\equiv\text{CH}$ képletű csoport előállíthatjuk még úgy, hogy valamely (IV) általános képletű vegyületet – ahol $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{X}$ és W jelentése a fenti – 2,3-hidroxi-pent-4-inil-p-toluolszulfonáttal reagáltatunk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben A jelentése $-\text{CH}_2\text{-NH-R}^7$ általános képletű csoport, és R^7 jelentése izoxazolcsoporttól eltérő, úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet – ahol $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{X}$ és W jelentése a fenti – egy olyan (VI) vagy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk



amelynek képletében

L jelentése könnyen távozó csoport, így például halogénatom (fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom), tozilát- vagy mezilátcsoport vagy más hasonló;

Z jelentése oxigén- vagy kénatom; és

R^7 és R^8 jelentése a fenti, ahol R^7 jelentése izoxazolcsoporttól eltérő.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben A jelentése $-\text{CH}_2\text{-NH-R}^7$ általános képletű csoport, és R^7 jelentése izoxazolcsoport előállíthatjuk még úgy, hogy valamely (VIII) általános képletű vegyületet – ahol

- OL^2 jelentése könnyen távozó csoport, így például szubsztituált vagy szubsztituálatlan, előnyösen tozilát- vagy mezilátcsoporttal szubsztituált aril- vagy metilszulfonsav-maradék; és

- $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{X}$ és W jelentése a fenti –

olyan izoxazolil-3-aminnal reagáltatunk, amelynek aminocsoportja egy aminvédőcsoporttal, például Troc- (2,2,2-triklóretoxikarbonil)-csoporttal megfelelően védett.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^2 jelentése hidrogénatom, előállíthatjuk még valamely (IX) általános képletű bór-kelát hidrolízisével, ahol a képletben:

R^x jelentése fluoratom vagy $\text{CH}_3\text{OO-}$ csoport; és

A, $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^9, \text{R}^5, \text{X}$ és W jelentése a fenti.

A fentiekben ismertetett eljárások végrehajtása után kívánt esetben bármely alábbi, adott esetben végzendő lépést végrehajthatjuk:

- bármely (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté alakítjuk;

- a védőcsoportokat eltávolítjuk;

- előállítjuk az (I) általános képletű vegyület gyógyászatiilag elfogadható sóját és/vagy gyógyászatiilag elfogadható szolvátját.

A (II) általános képletű vegyület és a (III) általános képletű vegyület közötti reakciót egy szerves oldószerben és egy szerves bázis jelenlétében hajtjuk végre. Előnyösen a reakcióban oldószerként például piridint, acetonitrilt, dimetilformamidot vagy *N*-metilpirrolidont, és szerves bázisként trietilamint, DBU-t, diizopropiletilamint stb. alkalmazunk.

A (IV) általános képletű vegyület és a 2,3-hidroxi-pent-4-inil-p-toluolszulfonát közötti reakciót protonmentes oldószerben, például *N,N*-dimetilformamidban vagy THF-ben, előnyösen THF-ben, alacsony hőmérsékleten, előnyösen -68°C hőmérsékleten, és egy bázis, például *n*-butillítium, lítium-*tert*-butoxid, LDA, előnyösen *n*-butillítium jelenlétében hajtjuk végre.

Az (V) általános képletű vegyület és a (VI) általános képletű vegyület közötti reakciót egy protonmentes szerves oldószerben, például acetonitrilben, diklórmétánban vagy piridinben vagy egy szerves oldószer és víz elegyében, valamilyen bázis jelenlétében hajtjuk végre. Előnyösen L jelentése

 5 klóratom, EtO-csoport stb., így az R⁷-L csoport lehet sav-, savklorid-, savanhidrid-, észter-, ditioészter-, alkil- vagy arilklórformiátcsoport stb. Az (V) általános képletű vegyület és a (VII) általános képletű vegyület közötti reakciót előnyösen piridinben hajtjuk végre.

A (VIII) általános képletű vegyület és az aminocsoporton megfelelően

 10 védett izoxazolil-3-amin közötti reakciót egy protonmentes oldószerben, így például *N,N*-dimetilformamidban, *N,N*-dimetilacetamidban, előnyösen *N,N*-dimetilformamidban, 0 és 70°C közötti hőmérsékleten és egy erős bázis, így például nátrium-hidrid, lítium-*terc*-butoxid, nátrium-*terc*-butoxid, kálium-*terc*-butoxid vagy nátrium-amid, előnyösen nátrium-hidrid jelenlétében hajtjuk vég-

 15 re.

A (IX) általános képletű vegyület hidrolízisét a szakirodalomban ismertett eljárásokkal [Masuhiro Fujita Chem. Pharm. Bull. 46(5), 787-796 (1988); Josef P. Sánchez J. Med. Chem. 38, 4478-4487, (1995)] végezhetjük el.

Amennyiben R^x jelentése fluoratom a hidrolízist előnyösen alkohol és

 20 víz elegyében, egy bázis jelenlétében hajtjuk végre. Alkohol-víz elegyként előnyösen etanol-víz vagy metanol-víz elegyet alkalmazunk, és bázisként előnyösen valamilyen szerves bázist, így például trietilamint vagy bármely szekunder vagy terciér amint, így például tributilamint, diizopropiletilamint, DBU-t stb. használhatunk. A reakciót szobahőmérséklet és a víz-alkohol elegy visszafolyatós hűtő alatti forráspontja közötti hőmérsékleten végezhetjük el. A reakciót előnyösen a víz-alkohol elegy visszafolyatós hűtő alatti forráspontján

 25 végezzük el.

Amennyiben R^x jelentése CH₃COO-csoport, a hidrolízist előnyösen egy protonmentes szerves oldószer és egy másik protonos oldószer elegyében,

 30 egy bázis jelenlétében hajtjuk végre. Protonmentes szerves oldószerként előnyösen acetonitrilt és protonos oldószerként előnyösen vizet alkalmazhatunk. Bázisként előnyösen egy szerves bázist, például nátrium-, lítium- vagy káli-

umhidroxidot, vagy nátrium-, lítium- vagy káliumkarbonátot stb. használhatunk.

Az (I) általános képletű vegyületet úgy alakíthatjuk egy másik (I) általános képletű vegyületté, hogy például az olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport olyan (I) általános képletű vegyületté hidrolizáljuk, amelynek képletében R^2 jelentése hidrogénatom. A hidrolízist előnyösen vizes-alkoholos közegben, bázisként előnyösen egy szervetlen bázist alkalmazva hajtjuk végre. Még előnyösebben a hidrolízist etanol-víz vagy metanol-víz elegyben, bázisként nátrium-, lítium- vagy kálium-hidroxidot alkalmazva hajtjuk végre.

Az (I) általános képletű vegyület másik (I) általános képletű vegyületté történő átalakítására egy további példának megfelelően az olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^2 jelentése hidrogénatom a szakirodalomban ismert, szokásos észterezési eljárásokkal olyan (I) általános képletű vegyületé észterezzük, amelynek képletében R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport. Így például az R^2 -OH általános képletű vegyületet olyan (I) általános képletű vegyülettel – ahol a képletben R^2 jelentése hidrogénatom – reagáltatjuk, amelynek karbonsav-csoportját karbonil-diimidazollal aktiváljuk, vagy amelynek karbonsavcsoportját tionil-kloriddal savklorid-csoporttá alakítjuk, vagy amelyet alkil-klórformiáttal történő reagáltatással vegyes savanhidriddé alakítunk.

A találmány tárgya még az olyan (V), (X) és (XI) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X és W jelentése a fenti. Ezek a vegyületek intermedierekként alkalmazhatók a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállításában.

A továbbiakban az (I) általános képletű vegyületek előállításában alkalmazható intermedierek szintézisére szolgáló eljárásokat ismertetjük.

Az (V), (X) és (XI) általános képletű vegyületeket az 1A és 1B reakcióvázlat szerinti eljárásokkal állíthatjuk elő.

Ennek megfelelően az (V) általános képletű vegyületet előállíthatjuk úgy, hogy:

- a) valamely (II) általános képletű vegyületet vagy valamely (XII) általános képletű vegyületet valamely (XIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a reakciót a (II) általános képletű vegyület és a (III) általános képletű vegyület közötti reakciónál ismertetett körülmények között hajthatjuk végre;
- b) valamely (X) általános képletű vegyületet katalitikusan redukálunk vagy az azidcsoportot trifenilfoszfínnal vagy más hasonlóval kémiai úton redukálunk.

A (X) általános képletű vegyületet előállíthatjuk úgy, hogy:

- a) valamely (XII) általános képletű vegyületet vagy valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (XIV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a reakciót a (II) általános képletű vegyület és a (III) általános képletű vegyület közötti reakciónál ismertetett körülmények között hajthatjuk végre;
- b) valamely (XI) általános képletű vegyületből kiindulva a hidroxilcsoportot könnyen távozó csoporttá, így mezilát-, tozilátcsoporttá vagy halogénatommá alakítjuk, majd nátrium-aziddal reagáltatjuk.

A (XI) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy:

- a) valamely (XII) általános képletű vegyületet vagy valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (XV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a reakciót a (II) általános képletű vegyület és a (III) általános képletű vegyület közötti reakciónál ismertetett körülmények között hajthatjuk végre;
- b) valamely (IV) általános képletű vegyületet (*R*)-glicidil-butiráttal reagáltatunk. A reakciót protonmentes oldószerben, így *N,N*-dimetilformamidban vagy THF-ben, előnyösen THF-ben, alacsony hőmérsékleten, előnyösen -68°C hőmérsékleten, egy bázis, így *n*-butil-lítium, lítium-*tert*-butoxid, LDA, előnyösen *n*-butil-lítium jelenlétében hajthatjuk végre.

Amint az az 1A és az 1B reakcióvázlatokból látható, amennyiben a fenti három intermedier előállításakor alkalmazzuk a (XII) általános képletű vegyületet, szükséges a bórkelát hidrolízisének végrehajtása, ezt a reakciólépést a fenti (IX) általános képletű vegyület hidrolízisének ismertetett körülmé-

nyek között hajthatjuk végre.

A (VIII) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (XI) általános képletű vegyületet protonmentes oldószerben, például metilénkloridban, egy szerves bázis, így trietilamin jelenlétében szubsztituált
 5 vagy szubsztituálatlan, előnyösen mezilklorid- vagy p-toluolszulfonil-klorid-csoporttal szubsztituált aril- vagy metil-szulfonil-kloriddal reagáltatunk.

A (IX) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (XII) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakciót a (II) általános képletű vegyület és a (III) általános
 10 képletű vegyület közötti reakciónál ismertetett körülmények között hajthatjuk végre.

A (II) és (XII) általános képletű vegyületeket az irodalomban ismert eljárásokkal állíthatjuk elő. Ezeket a vegyületeket intermediereként alkalmazták hasonló antibakteriális hatással rendelkező kinolon-származékok előállításá-
 15 ra, ilyen például a ciprofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, tosufloxacin stb. (ld. WO 8807993, WO 8807998, WO 9006922, JP 59122470, JP 58029789, EP 0351889 szabadalmi iratokat).

A (III), (XIII), (XIV) és a (XV) általános képletű vegyületeket a 2. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő.

20 Ennek megfelelően a (IIIa), (XIII) és a (XIV) általános képletű vegyületeket (XVI) általános képletű vegyületből állíthatjuk elő, a hidroxilcsoport NH_2 , N_3 vagy NHR^7 csoporttá alakításával, az ilyen eljárások a szerves kémiában jártas szakember számára nyilvánvalóak.

A (IIIb) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy valamely
 25 (XVII) általános képletű vegyületet 2,3-hidroxi-pent-4-inil-p-toluolszulfonáttal reagáltatunk, ahol a reakciót a (IV) általános képletű vegyület és a fenti reagens közötti reakciónál ismertetett körülmények között hajthatjuk végre.

A (IIIc) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy valamely
 30 (XVI) általános képletű vegyületen a hidroxilcsoportot könnyen távozó csoporttá, így mezilát-, tozilátcsoporthá, halogénatommá vagy más hasonlóvá alakítjuk, majd az aminocsoporton egy amin-védőcsoporttal, például Troc-csoporttal megfelelően védett izoxazolil-3-aminnal reagáltatjuk

A (IV) általános képletű vegyületeket a 3. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő.

A reakciókat megfelelő oldószerekben és szokásos körülmények között hajtjuk végre. A reakcióvázlatokon az előnyös reakciókörülményeket tüntettük fel.

A 2,3-hidroxi-pent-4-inil-p-toluolszulfonátot az EP 1029854A1 szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítjuk elő.

A (VI) és (VII) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban kaphatók, részletesen ismertették a szakirodalomban, vagy pedig a kereskedelmi forgalomban kapható vegyületekből a szakirodalomból ismert eljárásokkal állíthatók elő.

A találmány még olyan készítményekre is vonatkozik, amelyek gyógyászatiilag hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyászatiilag elfogadható sóját vagy szolvátját, vagy bármely geometriai izomerét, optikai izomerét, vagy pedig bármilyen arányú izomer elegyét vagy polimorf formáját, valamint megfelelő mennyiségű, legalább egy gyógyászatiilag elfogadható segédanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti készítményeket szokásos gyógyszerformázási eljárásokkal szilárd vagy folyékony formában formázhatjuk. A szilárd készítmény például tablettá, kapszulá, tasak, kúp, vagy más hasonló lehet. Segédanyagként hígítószerket, szétesést elősegítő szereket, nedvesítőszerket, síkosító anyagokat, színezőanyagokat, ízesítőszerket vagy más szokásosan alkalmazott segédanyagokat alkalmazhatunk. A tipikusan alkalmazott szilárd segédanyagok példajaként említjük meg a mikrokristályos cellulózt, keményítőt, polivinil-pirrolidont, magnézium-sztearátot vagy nátrium-lauril-szulfátot. A folyékony kiserelési formák példajaként említjük meg az oldatokat, szuszpenziókat és az emulziókat. Ezek vizes vagy víz-propilén-glikol vagy víz-polietilén-glikol elegyben készített oldatok lehetnek, amelyek adott esetben ízesítőszerket, színezőanyagokat, stabilizáló szereket és/vagy sűrítőanyagokat tartalmazhatnak. A készítmények orálisan, parenterálisan vagy helyileg alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek antibakteriális hatást mutatnak. A

vegyületek előnyösen széles spektrumú hatást mutatnak mind Gram-pozitív baktériumok, így *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, és más hasonló ellen, mind Gram-negatív baktériumok, így *E. Coli*, *H. Influenzae*, *M. catarrhalis*, vagy más hasonló ellen, sőt még olyan organizmusok ellen is hatásosak, amelyek az ismert antibiotikumokkal, így meticillinnel, vancomycinnel, penicillinnel, vagy más hasonlóval szemben rezisztensek. A találmány szerinti vegyületek hatásosak még anaerob mikroorganizmusok, így *Bacteroides fragilis* ellen is. Ennek megfelelően a találmány tárgya még az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása emberek vagy melegvérű állatok mikrobás fertőzéseinek kezelésére használható gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmányt közelebbről – a korlátozás szándéka nélkül – az alábbi példákkal kívánjuk ismertetni.

Intermedierek előállítása

1. referencia példa: 1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-(2-fluor-4-nitrofenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-diacetoxibór-kelát [(1) képletű vegyület]

10 g (0,024 mol) 1-ciklopropil-7-klór-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-diacetoxibór-kelát (amelyet a WO 8807998 szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) 150 ml acetonitrillel készített elegyéhez 5,4 g (0,024 mol) 1-(2-fluor-4-nitro-fenil-)piperazint [amelyet S.J. Brickner és mtsai, J. Med. Chem. 39, 673-679 (1996) szakirodalmi helyen ismertetett eljárással állítunk elő] és 2 g (0,024 mol) nátrium-hidrogénkarbonátot adagolunk. A reakcióelegyet 48 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szárazra pároljuk, a kapott maradékot 100 ml vízzel kezeljük, és 3 x 100 ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk és a kapott maradékot szilikagélen (futtatószer diklórmetán/etanol 98/2 elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 6,7 g cím szerinti terméket kapunk. ¹H-NMR: [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 9,08 (s, 1H); 8,14 (d, 1H) ; 8,10-7,94 (s.c., 2H); 7,56 (d, 1H); 7,01 (t, 1H); 3,82-3,75 (m, 1H); 3,75-3,50 (s.c., 8H); 2,04 (s, 6H); 1,64-1,30 (s.c., 4H).

2. referencia példa: 7-[4-(4-amino-2-fluor-fenil)piperazin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-diacetoxibór-kelát [(2) képletű vegyület]

6,7 g (0,011 mol) fenti példában előállított vegyület 50 ml dimetil-
 5 formamiddal készített elegyéhez 0,7 g 10 %-os csontszénés palládium katali-
 zátort adagolunk, majd 40°C hőmérsékleten, környezeti nyomáson hidrogén-
 gáz atmoszféra alá helyezzük. A reakció befejezése után a reakcióelegyet
 dekalitrétegen keresztül szűrjük, majd a dekalitréteget 20 ml DMF-fel mossuk.
 A szűrletet 700 ml vízre öntjük, és 3 x 200 ml diklórmetánnal extraháljuk. A
 10 szerves fázist szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagélen (futtatószer
 diklórmetán-etanol 95/5 elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 2,6 g
 sárga színű, szilárd cím szerinti terméket kapunk. ¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz,
 δ (ppm)]: 9,04 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 6,84 (dd, 1H); 6,44-6,36
 (s.c., 2H); 3,79-3,64 (m, 1H); 3,62-3,56 (s.c., 4H); 3,24-3,16 (s.c., 4H); 2,05 (s,
 15 6H); 1,80-1,20 (s.a., 2H, NH₂); 1,58-1,24 (s.c., 4H).

3. referencia példa: 7-[4-(4-benziloxikarbonilamino-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(3) képletű vegyület]

2,62 g (4,58 mmol) fenti referencia példában előállított vegyület 30 ml
 20 THF és 10 ml víz elegyével készített oldathoz 0,4 g (5 mmol) nátrium-hid-
 rogénkarbonátot adagolunk. A kapott reakcióelegyhez 0,8 g (5 mmol) benzil-
 klórfórmátot csepegtetünk, majd 48 óra hosszat keverjük. Ezután a reakció-
 elegyet szárazra pároljuk, 50 ml vizet adagolunk, és 3 x 75 ml diklórmetánnal
 extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A kapott maradékot 10
 25 percen át 10 ml diklórmetánnal elkeverjük és a kapott csapadékot szűrjük, így
 2 g cím szerinti terméket kapunk. ¹H-NMR [DMSO, 200 MHz, δ (ppm)]: 9,84
 (s.a., 1H); 8,64 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,50-7,30 (s.c., 6H);
 7,22-7,01 (s.c., 2H); 5,18 (s, 2H); 3,92-3,78 (s.a., 1H); 3,70-3,10 (s.c., 8H);
 1,42-1,10 (s.c., 4H).

4. referencia példa: 1-ciklopropil-6-fluor-7-{4-[2-fluor-4,5-(*R*)-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-fenil]-piperazin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(4) képletű vegyület]

-78°C hőmérsékleten 2,2 g (3,7 mmol) fenti referencia példában előállított vegyület 60 ml THF-fel készített elegyéhez 3 ml (7,14 mmol), 2,5 mol/l-es, hexános n-butillítium-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet 1 órán át -78°C hőmérsékleten tartjuk, majd 10 ml THF-ben oldott 0,51 g (3,57 mmol) (*R*)-glicidil-butirátot adagolunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 16 óra hosszat keverjük ezen a hőmérsékleten.

10 A kapott elegyhez 20 ml telített ammónium-klorid oldatot adagolunk hozzá, és a THF eltávolításáig pároljuk. A maradékhoz 50 ml vizet adagolunk, majd az így kapott elegyet 3 x 100 ml diklórmétán-etanol (90/10) oldószerrel extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, a kapott maradékot szilikagélen [futtatószer diklórmétán-etanol (90/10) elegy] kromatográfiás

15 módszerrel tisztítjuk, így 0,5 g cím szerinti terméket kapunk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,70 (s, 1H); 7,96 (d, 1H); 7,70-7,36 (s.c., 3H); 7,30-7,10 (s.c., 2H); 5,20-5,10 (s.a., 1H); 4,8-4,64 (m, 1H); 4,20-4,04 (m, 1H); 3,92-3,14 (s.c., 11H); 1,43-1,16 (s.c., 4H).

5 referencia példa: 7-{4-[4-(5-(*R*)-azidometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-fluor-fenil]-piperazin-1-il}-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(5) képletű vegyület]

20

1. eljárás:

0,5 g (0,92 mmol) fenti referencia példában előállított vegyület 10 ml vízmentes diklórmétánnal készített elegyéhez 2,6 ml trietilamint adagolunk, majd a reakcióelegyet 0°C hőmérsékletre hűtjük, 1,4 ml metánszulfonil-kloridot adagolunk hozzá, és a reakcióelegyet 1 órán át 0°C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet nátrium-hidrogénkarbonáttal telített víz-jég (30 ml/20 g) elegyre öntjük, és a szerves fázis dekantáljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott maradékhoz 10 ml dimetil-

30 formamidot és 1,17 g nátrium-azidot adagolunk. Az így kapott reakcióelegyet 75°C hőmérsékletre melegítjük, majd 16 h óra hosszat keverjük ezen a hőmérsékleten. Ezután az elegyet 100 ml vízre öntjük 3 x 100 ml etilacetáttal

extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, a kapott maradékot szilikagélen [futtatószer diklórmétán-etanol (90/10) elegy] kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 40 mg cím szerinti terméket kapunk.

2. eljárás:

5 1,5 g (4,7 mmol) 5-(*R*)-azidometil-3-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-oxazolidin-2-on (19. referencia példa) és 1,9 g (4,7 mmol) 1-ciklopropil-7-klór-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-diacetoxibór-kelát (amelyet a WO 8807998 szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) 60 ml acetonitrillel készített elegyéhez 0,4 g (4,7 mmol) nátrium-hidrogénkarbonátot
10 adagolunk hozzá, és az így kapott elegyet 48 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután az elegyet szárazra pároljuk, és a kapott maradékot 100 ml vízzel kezeljük, majd 3 x 100 ml CH₂Cl₂-dal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, majd a kapott maradékot szilikagélen (futtató-szer CH₂Cl₂/EtOH 95/5 elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 1,1 g
15 cím szerinti terméket kapunk diacetoxibór-kelát formájában.

1,1 g előzőekben kapott kelátot oldunk 28 ml víz, 28 ml acetonitril és 8 ml, 1 mol/l-es nátrium-hidroxid oldószerkelegyben. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az acetonitrilt bepároljuk, és a maradékhoz 8 ml, 1 mol/l-es sósavat adagolunk. A kicsapódott szilárd anyagot szűrjük,
20 így 0,6 g, az 1. eljárásban előállított termékkel azonos vegyületet kapunk. ¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,79 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,54-7,24 (s.c., 2H); 7,16-6,90 (s.c., 2H); 4,83-4,70 (m, 1H); 4,42-4,34 (m, 1H); 4,10-3,20 (s.c., 12H); 1,44-1,12 (s.c., 4H).

6. referencia példa: 3-(*R,S*)-[(2-fluor-4-nitro-fenil)-metilamino]-pirrolidin- 25 1-karbonsav-*terc*-butil-észter [(6) képletű vegyület]

7 g (0,0375 mol) 3-(*R,S*)-metilamino-pirrolidin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter és 4,11 ml (0,0375 mol) 3,4-difluornitrobenzol 80 ml DMF-fel készített elegyéhez 3,15 g nátrium-hidrogénkarbonátot adagolunk és a reakcióelegyet 16 óra hosszat melegítjük 45°C hőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet
30 800 ml vízre öntjük, és 3 x 300 ml AcOEt-tal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, a kapott maradékot szilikagélen (futtató-szer diklórmétán-etanol 95/5 elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 7,9 g cím szerinti

terméket kapunk. $^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3 , 200 MHz, δ (ppm)]: 8,00-7,88 (s.c., 2H); 6,88 (dd, 1H); 4,45-4,30 (m, 1H); 3,75-3,50 (s.a., 4H); 3,45-3,25 (s.c., 4H); 2,95 (s, 3H); 2,18-2,07 (m, 2H); 1,49 (s, 9H).

7. referencia példa: 3-(*R,S*)-[(2-fluor-4-nitro-fenil)-metilamino]-azepán-1-

5 karbonsav-*terc*-butil-észter [(7) képletű vegyület]

A fentiekben ismertetett eljárás szerint eljárva és kiindulási anyagként 3-(*R,S*)-metilamino-azepán-1-karbonsav-*terc*-butil-észtert alkalmazva a cím szerinti terméket kapjunk. $^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3 , 200 MHz, δ (ppm)]: 8,10-7,80 (m, 2H); 6,90 (dt, 1H); 4,05-3,10 (m, 5H); 2,94 (m, 3H); 1,50 és 1,41 (s, 9H); 1,20-2,10 (m, 6H).

8. referencia példa: 4-(4-benziloxikarbonilamino-fenil)-piperazin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter [(8) képletű vegyület]

72,7 g (0,236 mol) 4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter (amelyet a WO 9725323 szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) 600 ml THF és 125 ml víz eleggyel készített oldatához 7,27 g 10 tömeg%-os csontszenes palládium katalizátort adagolunk, majd szobahőmérsékleten, környezeti nyomáson hidrogéngáz atmoszféra alá helyezzük. Miután a nitrocsoport redukálása befejeződött (amelyet vékonyréteg kromatográfias módszerrel, futtatószerként heptán/AcOEt 1/1 elegyet alkalmazva ellenőr-
zünk), 0°C hőmérsékleten 21 g (0,25 mol) nátrium-hidrogénkarbonátot és 40,2 g (0,236 mol) benzil-klórformiátot adagolunk. A reakcióelegyet 30 percig 0°C hőmérsékleten rázzuk, majd dekalitrétegen keresztül szűrjük. A dekalit szűrőréteget 300 ml THF-fel mossuk, majd a szűrletet a THF eltávolításáig bepároljuk. A kapott maradékhoz 200 ml vizet adagolunk, és 3 x 200 ml
diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, a kapott maradékot szilikagélen (futtatószer heptán/AcOEt) kromatográfias módszerrel tisztítjuk, így 69,8 g cím szerinti terméket kapunk (reakcióhozam: 72%).
 $^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3 , 200 MHz, δ (ppm)]: 7,42-7,24 (s.c., 7H); 6,86 (d, 2H); 6,64 (s.a., 1H); 5,18 (s, 2H); 4,60-4,50 (s.c., 4H); 3,10-3,00 (s.c., 4H); 1,46 (s, 9H).

30 A fenti eljárást alkalmazva az alábbi vegyületek állíthatjuk elő:

9. referencia példa: 3-(*R,S*)-[[4-benziloxikarbonilamino-2-fluor-fenil]-metilamino]-pirrolidin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter [(9) képletű vegyület]

¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,42-7,26 (s.c., 6H); 7,01-6,92 (s.c., 3H, 2H aromás + NH); 5,19 (s, 2H); 3,86-3,65 (m, 1H); 3,60-3,36 (s.c., 3H);
5 3,36-3,12 (s.c., 2H); 2,71 (s, 3H); 2,10-1,75 (s.c., 2H); 1,42 (s, 9H).

10. referencia példa: 3-(*R,S*)-[[4-benziloxikarbonilamino-2-fluor-fenil]-metilamino]-azepán-1-karbonsav-*terc*-butil-észter [(10) képletű vegyület]

¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,60-7,20 (m, 5H); 7,20-6,80 (m, 3H);
3,95-2,90 (m, 5H); 2,71 (s, 3H); 1,45 és 1,37 (s, 9H); 1,05-2,00 (m, 6H).

10 **11. referencia példa: 4-[4-(5-(*R*)-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)fenil]-piperazin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter [(11) képletű vegyület]**

A 4. referencia példában ismertett eljárás szerint eljárva és kiindulási anyagként 69,2 g (0,169 mol) 8. referencia példában előállított vegyületet alkalmazva 44,4 g cím szerinti terméket kapunk (reakcióhozam: 70%). ¹H-NMR
15 [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,42 (d, 2H); 6,92 (d, 2H); 4,80-4,64 (s.c., 1H); 4,02-3,90 (s.c., 3H); 3,80-3,64 (m, 1H); 3,62-3,72 (s.c., 4H); 3,14-3,04 (s.c., 4H); 2,77 (t, 1H, OH); 1,45 (s, 9H).

A fenti példa szerinti módon eljárva és a 4. referencia példában ismertett eljárást alkalmazva az alábbi vegyületek állíthatjuk elő:

20 **12. referencia példa: 3-(*R,S*)-{[2-fluor-4-(5-(*R*)-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-metilamino}-pirrolidin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter [(12) képletű vegyület]**

¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,41 (dd, 1H); 7,14-7,00 (s.c., 2H);
4,80-4,64 (m, 1H); 4,02-3,64 (s.c., 5H); 3,62-3,40 (s.c., 2H); 3,38-3,18 (s.c.,
25 2H); 2,78 (s.a., 1H, OH); 2,70 (s, 3H); 2,06-1,80 (s.c., 2H); 1,42 (s, 9H).

13. referencia példa: 3-(*R,S*)-{[2-fluor-4-(5-(*R*)-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-metilamino}-azepán-1-karbonsav-*terc*-butil-észter [(13) képletű vegyület]

¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,95 (m, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,10 (m,
30 1H); 4,75 (m, 1H); 4,10-3,00 (m, 9H); 2,73 és 2,76 (s, 3H); 1,39 és 1,46 (s, 9H); 1,20-2,00 (m, 6H).

Az 5. referencia példa 1. eljárása szerinti módon eljárva és kiindulási

anyagként a 11-13. referencia példák szerint előállított vegyületeket alkalmazva az alábbi vegyületek állítjuk elő:

14. referencia példa: 4-[4-(5-(*R*)-azidometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-piperazin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter [(14) képletű vegyület]

5 ¹H-NMR [DMSO-*d*₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,44 (d, 2H); 7,02 (d, 2H); 4,96-4,84 (m, 1H); 4,17 (t, 1H); 3,84-3,62 (s.c., 2H); 3,56-3,30 (s.c., 5H); 3,17-3,04 (s.c., 4H); 1,42 (s, 9H).

15. referencia példa: 3-(*R,S*)-{[4-(5-(*R*)-azidometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-fluor-fenil]-metilamino}-pirrolidin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter

10 **[(15) képletű vegyület]**

¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,41 (dd, 1H); 7,16-7,01 (s.c., 2H); 4,86-4,72 (m, 1H); 4,06 (t, 1H); 3,95-3,40 (s.c., 6H); 3,38-3,17 (s.c., 2H); 2,73 (s, 3H); 2,10-1,73 (s.c., 2H); 1,45 (s, 9H).

16. referencia példa: 3-(*R,S*)-{[4-(5-(*R*)-azidometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-

15 **fluor-fenil]-metilamino}-azepán-1-karbonsav-*terc*-butil-észter**

[(16) képletű vegyület]

¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,35 (m, 1H); 7,20-6,80 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 4,05 (t, 1H); 3,95-3,00 (m, 8H); 2,74 (m, 3H); 2,00-1,00 (m, 6H); 1,46 és 1,39 (s, 9H).

20 **17. referencia példa: 4-[2-fluor-4-(5-(*R*)-{[izoxazol-3-il-(2,2,2-triklóretoxi-karbonil)amino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)fenil]-piperazin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter [(17) képletű vegyület]**

3,4 g (13 mmol) 3-(2,2,2-triklóretoxikarbonilamino)-izoxazol (amelyet a WO 0021960 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő)

25 100 ml DMF-fel készített elegyéhez 536 mg (14,3 mmol) nátrium-hidridet (60% pép) adagolunk, majd 30 percig keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 30 ml DMF-ben oldott 6 g (12,7 mmol) 4-{2-fluor-4-[2-oxo-5-(*R*)-(toluol-4-szulfoniloximetil)oxazolidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-karbonsav-*terc*-butil-észtert (amelyet az US 5547950 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) adagolunk. A reakcióelegyet 20 óra hosszat 90°C hőmérsékleten

30 melegítjük, ezután hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd 500 ml vízre öntjük. A reakcióelegyet 3x250 ml toluol/etil-acetát 4/1 arányú elegyével extrahál-

5 juk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, a kapott maradékot szilikagélen
 (futtatószer: heptán/etil-acetát 7/3 elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk,
 így 2,5 g cím szerinti terméket kapunk. ¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)] :
 8,34 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,12 (m, 1H); 6,95 (m, 2H); 5,15 (m, 1H); 4,90 (m,
 2H); 4,50 (dd, 1H); 4,25 (dd, 1H); 4,13 (t, 1H); 3,85 (dd, 1H); 3,60 (m, 4H);
 3,00 (m, 4H); 1,49 (s, 9H).

18. referencia példa: 3-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-5-(R)-hidroximetil-oxazolidin-2-on [(18) képletű vegyület]

10 5 g (0,0126 mol) 4-[2-fluor-4-(5-(R)-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-
 fenil]-piperazin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter (amelyet az US 5547950 számú
 szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) 100 ml etanollal készített
 oldatához 2,6 g (0,0139 mol) p-toluolszulfonsavat adagolunk, majd a reakció-
 elegyet 16 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután az elegyet
 15 szárazra pároljuk, és a kapott maradékot oszlop kromatográfiás módszerrel
 (futtatószer: diklórmétán/etanol/ammónium-hidroxid 90/10/1% elegy) tisztítjuk,
 ahol az oszlop alsó részébe 80 g szilikagélt és a felső részébe 20 g alumíni-
 um-oxidot helyezünk el. Így 1,6 g cím szerinti terméket kapunk. ¹H-NMR
 [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,50 (d.d., 1H); 7,24-7,00 (s.c., 2H); 4,70 (m, 1H);
 4,04 (t, 1H); 3,82-3,42 (s.c, 3H); 2,86 (s.a, 8H).

20 **19. referencia példa: 5-(R)-azidometil-3-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-oxa-
 zolidin-2-on [(19) képletű vegyület]**

25 5 g (0,011 mol) 4-[4-(5-(R)-azidometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-piper-
 azin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter (amelyet az US 5547950 számú szaba-
 dalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) 100 ml etanollal készített ele-
 gyéhez 2,4 g (0,013 mol) p-toluolszulfonsavat adagolunk, majd a reakcióele-
 gyet 16 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakció befejeződése
 után az elegyet szárazra pároljuk, és a kapott maradékot oszlopkromatográfi-
 30 ás módszerrel (futtatószer: diklórmétán/etanol/ammónium-hidroxid 80/20/1%
 elegy) tisztítjuk, ahol az oszlop alsó részébe 100 g szilikagélt és a felső ré-
 szébe 25 g alumínium-oxidot helyezünk el. Így 3,5 g cím szerinti terméket ka-
 punk. ¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,42 (dd, 1H); 7,10 (dd, 1H); 6,94
 (t, 1H); 4,84-4,76 (m, 1H); 4,05 (t, 1H); 3,83-3,50 (s.c, 3H); 3,03 (s, 3H).

20. referencia példa: 4-{4-5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il}-fenil}-piperazin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter [(20) képletű vegyület]

40 g (0,0668 mol) 14. referencia példa szerinti vegyület 1000 ml etil-acetáttal készített elegyéhez 4 g, 10%-os csontszenes palládium katalizátort adagolunk, majd az elegyet környezeti nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogéngáz atmoszféra alá helyezzük. Miután az azidcsoport redukálása befejeződött (amit vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel ellenőrzünk) a reakcióelegyet 0°C hőmérsékletre hűtjük, majd 8,4 ml (0,103 mol) piridin és 13,4 ml (0,103 mol) ecetsavanhidrid elegyét adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig 0°C hőmérsékleten, majd 16 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet dekalitrétegen keresztül szűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagélen (futtatószer: diklórmétán/etanol 95/5 elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 27 g cím szerinti terméket kapunk (reakcióhozam: 97%). ¹H-NMR [DMSO, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,30 (t, 1H, NH); 7,41 (d, 2H); 7,00 (d, 2H); 4,80-4,60 (m, 1H); 4,10 (t, 1H); 3,72 (t, 1H); 3,55-3,38 (s.c., 6H); 3,15-3,03 (s.c., 4H); 1,83 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).

A fenti példa szerinti módon eljárva és kiindulási anyagként a 15. és a 16. referencia példák szerint előállított vegyületeket alkalmazva az alábbi vegyületek állítjuk elő:

21. referencia példa: 3-(R,S)-({4-5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il}-2-fluor-fenil)-metilamino)-pirrolidin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter [(21) képletű vegyület]

¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,41 (dd, 1H); 7,10-7,00 (s.c., 2H); 6,61 (t, 1H, NH); 4,82-4,70 (m, 1H); 4,02 (t, 1H); 3,97-3,40 (s.c., 6H); 3,40-3,18 (s.c., 2H); 2,75 (s, 3H); 2,10-1,80 (s.c., 2H); 1,42 (s, 9H).

22. referencia példa: 3-(R,S)-({4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-metilamino)-azepán-1-karbonsav-*terc*-butil-észter [(22) képletű vegyület]

¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,35 (dd, 1H); 7,15-6,85 (m, 2H); 6,45 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,01 (t, 1H); 3,90-3,00 (m, 8H); 2,76 és 2,23 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,46 és 1,39 (s, 9H); 2,00-1,10 (m, 6H).

23. referencia példa: 4-[4-(5-(S)-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-fluor-fenil]-piperazin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter [(23) képletű vegyület]

30 g (0,071 mol) 4-[4-(5-(*R*)-azidometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-piperazin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter (amelyet az US 5547950 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) 300 ml etanollal készített elegyéhez 3 g, 10%-os csontszenes palládium katalizátort adagolunk, majd az elegyet környezeti nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogéngáz atmoszféra alá helyezzük. Miután a reakció befejeződött (amit vékonyréteg kromatográfiás módszerrel, futtatószerként diklórmetán és etanol 95/5 térfogatarányú elegyét alkalmazva ellenőrizzük) a reakcióelegyet dekalitrétegen keresztül szűrjük, és a dekalitréteget 50 ml etanollal mossuk. A szűrletet szárazra pároljuk, és a kapott maradékot szilikagélen (futtatószer: diklórmetán/etanol/ammónium-hidroxid 90/10/1% elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 14 g cím szerinti terméket kapunk (reakcióhozam: 50%). ¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,47 (dd, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,94 (t, 1H); 4,75-4,60 (m, 1H); 4,01 (t, 1H); 3,82 (dd, 1H); 3,62-3,51 (s.c., 4H); 3,20-2,90 (s.c., 6H); 1,50 (s, 9H); 1,40 (s.a., 2H, NH₂).

24. referencia példa: 4-{2-fluor-4-(5-(*R*)-(1-(*R,S*)-hidroxi-prop-2-inil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil}-piperazin-1-karbonsav-*terc*-butil-észter

[(24) képletű vegyület]

-10°C hőmérsékleten 2,4 g (32,2 mmol) *terc*-butanol 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített elegyéhez 9,2 ml (23 mmol), 2,5 mol/l-es, hexános *n*-BuLi-t adagolunk. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd hagyjuk 0°C hőmérsékletre melegedni, és 10 ml vízmentes dimetilformamidban oldott 4,49 g (10 mmol) 4-(4-benziloxikarbonilamino-2-fluor-fenil)-piperazin-1-karbonsav-*terc*-butil-észtert (amelyet az US 5547950 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) adagolunk hozzá. Miután a reakcióelegyet 10 percig 0°C hőmérsékleten kevertük 5 ml DMF-ben oldott 3,4 g (12,5 mmol) 2,3-hidroxi-pent-4-inil-p-toluolszulfonátot (amelyet az EP 1029854 A1 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) adagolunk hozzá. Ezután hagyjuk a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni, majd 16 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet 200 ml, telített nátrium-hidrogénkarbonát-

oldatra öntjük és 3 x 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves rétegeket 150 ml vízzel mossuk. Ezután a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, a kapott maradékot szilikagélen (futtatószer: etil-acetát/heptán 1/1 elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 2,6 g cím szerinti terméket kapunk (reakcióhozam: 62%). ¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,45 (dd, 1H); 7,15 (m, 1H); 6,95 (t, 1H); 4,75 (m, 2H); 4,30-2,90 (m, 3H); 3,60 (m, 4H); 3,00 (m, 4H); 2,53 (d, 1H); 1,48 (s, 9H).

A 18. és 19. referencia példák szerinti módon eljárva és kiindulási anyagként a 17., valamint a 20-24. referencia példák szerint előállított vegyületeket alkalmazva az alábbi vegyületek állítjuk elő:

25. referencia példa: 2,2,2-triklóretil-[3-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-izoxazol-3-il-karbamát [(25) képletű vegyület]

¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,34 (d, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,10 (dd, 1H); 6,95 (m, 2H); 5,15 (m, 1H); 4,95 (m, 2H); 4,52 (dd, 1H); 4,25 (dd, 1H); 4,12 (t, 1H); 3,80 (dd, 1H); 3,12 (m, 8H).

26. referencia példa: N-[2-oxo-3-(4-piperazin-1-il-fenil)-oxazolidin-5-(S)-il-metil]acetamid [(26) képletű vegyület]

¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,30 (t, 1H, NH); 7,41 (dd, 2H); 7,00 (dd, 2H); 4,80-4,60 (m, 1H); 4,06 (t, 1H); 3,71 (dd, 1H); 3,42 (t, 2H); 3,30-3,10 (s.c., 8H); 1,82 (s, 3H).

27. referencia példa: N-{3-(R,S)-[3-fluor-4-(metil-pirrolidin-3-il-amino)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-il-metil}acetamid [(27) képletű vegyület]

¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,39 (dd, 1H); 7,10-6,97 (s.c., 2H); 6,49 (t, 1H, NH); 4,83-4,70 (m, 1H); 4,02 (t, 1H); 3,90-3,60 (s.c., 4H); 3,13-2,80 (s.c., 4H); 2,72 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 2,00-1,65 (s.c., 2H).

28. referencia példa: N-{3-(R,S)-[4-(azepán-3-il-metilamino)-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-il-metil}acetamid [(28) képletű vegyület]

¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,35 (dd, 1H); 7,05 (m, 1H); 6,90 (t, 1H); 6,75 (t, 1H, NH); 4,75 (m, 1H); 4,00 (t, 1H); 3,90-3,30 (m, 4H); 3,20-2,60 (m, 4H); 2,72 (s, 3H); 2,30 (s.a., 1H); 2,02 (s, 3H); 1,90-1,00 (m, 6H).

29. referencia példa: 5-(S)-aminometil-3-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-oxazolidin-2-on-p-toluolszulfát [(29) képletű vegyület]

¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,56 (dd, 1H); 7,50 (d, 2H); 7,22-7,06 (s.c., 4H); 4,90-4,74 (m, 1H); 4,14 (t, 1H); 3,84-3,76 (m, 1H); 3,25-3,05 (s.c., 10H); 2,26 (s, 3H).

30. referencia példa: 3-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-5-(R)-(1-(R,S)-hidroxi-prop-2-inil)-oxazolidin-2-on [(30) képletű vegyület]

¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 7,50 (m, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,03 (m, 1H); 6,15 (s.a., 1H); 4,70 (m, 1H); 4,52 (m, 1H); 4,10 (t, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,23 (s.a., 1H).

31. referencia példa: 7-(4-{-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-diacetoxibór-kelát [(31) képletű vegyület]

1 g (3 mmol) *N*-[3-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-il-metil]-acetamid (amelyet az US 5547950 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) 30 ml acetonitrillel készített elegyéhez 1,22 g 7-klór-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-diacetoxibór-kelátot (amelyet a WO 8807998 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) és 0,43 ml (3 mmol) trietilamint adagolunk. A reakcióelegyet 16 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, szárazra pároljuk, és a kapott maradékot szilikagélen (futtatószer: diklórmetán/etanol 90/10 elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 0,8 g cím szerinti terméket kapunk. ¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 9,04 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,56-7,44 (s.c., 2H); 7,08 (dd, 1H); 6,97 (t, 1H); 6,38 (t, 1H, NH); 4,82-4,68 (m, 1H); 4,01 (t, 1H); 3,90-3,56 (s.c., 8H); 3,30-3,20 (s.a., 4H); 2,04 (s, 6H); 2,02 (s, 3H); 1,90-1,20 (s.c., 2H).

32. referencia példa: 7-[3-(R,S)-({4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-metilamino)-azepán-1-il]-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-diacetoxibór-kelát [(32) képletű vegyület]

A fenti példa szerint eljárva és kiindulási anyagként a 28. referencia példa szerinti vegyületet alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,94 (s, 1H); 8,30 (t, 1H); 7,90 (d, 1H);

7,60-7,40 (m, 2H); 7,30-7,10 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 4,30-3,40 (m, 10H); 2,80 (s, 3H); 2,10-1,05 (m, 10H); 1,93 (s, 6H); 1,88 (s, 3H).

33. referencia példa: 7-{4-[4-(5-(S)-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-fluor-fenil]-piperazin-1-il}-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-diacetoxibór-kelát [(33) képletű vegyület]

A 31. referencia példa szerint eljárva és kiindulási anyagként a 29. referencia példa szerinti vegyületet, valamint 1 ekvivalens helyett 2 ekvivalensnyi trietilamint alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 9,03 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,24 (dd, 1H); 7,17 (t, 1H); 4,70-4,56 (m, 1H); 4,14 (s.a., 1H); 4,08 (t, 1H); 3,84 (dd, 1H); 3,64 (s.a., 4H); 3,23 (s.a., 4H); 2,90-2,70 (s.c., 2H); 2,20 (s.a., 2H, NH₂); 1,90 (s, 6H); 1,50-1,20 (s.c., 4H).

34. referencia példa: 7-(4-{5-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil]-piperazin-1-il)-1-etil-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-bór-difluorid-kelát [(34) képletű vegyület]

A 31. referencia példa szerint eljárva és kiindulási anyagként 1-etil-6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav-bór-difluorid-kelátot (amelyet a WO 8807998 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 9,44 (s, 1H); 8,27 (t, 1H, NH); 8,09 (d, 1H); 7,54 (dd, 1H); 7,30-7,06 (s.c., 2H); 5,00-4,60 (s.c., 3H); 4,10 (t, 1H); 3,80-2,95 (s.c., 11H); 1,85 (s, 3H); 1,55 (t, 3H).

35. referencia példa: 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil]-piperazin-1-il)-1-etil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-bór-difluorid-kelát [(35) képletű vegyület]

A 31. referencia példa szerint eljárva és kiindulási anyagként 7-klór-1-etil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-bór-difluorid-kelátot (amelyet az JP 59122470 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 9,42 (s, 1H); 8,30 (t, 1H, NH); 8,17 (d, 1H); 7,60-7,40 (s.c., 2H); 7,25-7,05 (s.c., 2H); 4,90 (c, 2H); 4,80-4,60 (m, 1H); 4,14 (t, 1H); 3,80-2,90 (s.c., 11H); 1,84 (s, 3H); 1,52 (t, 3H).

36. referencia példa: 9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3-aza-fenalén-5-karbonsav-bór-difluorid-kelát [(36) képletű vegyület]

A 31. referencia példa szerint eljárva és kiindulási anyagként 8,9-difluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-bór-difluorid-kelátot (amelyet az JP 58029789 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 9,44 (s, 1H); 8,30 (t, 1H, NH); 7,84 (d, 1H); 7,43 (d, 2H); 7,05 (d, 2H); 5,30-5,10 (m, 1H); 4,80-4,30 (s.c., 3H); 4,10 (t, 1H); 3,80-3,15 (s.c., 11H); 1,84 (s, 3H); 1,58 (d, 3H).

37. referencia példa: 9-[3-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluorfenil}-metilamino)-pirrolidon-1-il]-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-bór-difluorid-kelát [(37) képletű vegyület]

A fenti példa szerint eljárva és kiindulási anyagként a 27. referencia példa szerinti vegyületet alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 9,36 (s, 1H); 8,25 (t, 1H, NH); 7,74 (d, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,30-7,10 (s.c., 2H); 5,20-3,00 (s.c., 13H); 2,78 (s, 3H); 1,82 (s, 3H); 2,20-1,80 (s.c., 2H); 1,50 (d, 3H).

38. referencia példa: 4-{4-[4-(5-(S)-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-fluor-fenil]-piperazin-1-il}-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(38) képletű vegyület]

1. eljárás:

13,3 g (0,02 mol) 33. referencia példa szerinti vegyület 300 ml acetonnitril és 300 ml víz elegyével készített oldatához 96 ml (0,096 mol), 1 mol/l-es nátrium-hidroxid-oldatot adagolunk. A reakcióelegyet 2 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, majd az acetonnitrilt rotációs desztillálókészülékben eltávolítjuk, és a kapott vizes oldathoz 96 ml, 1 mol/l-es sósavoldatot adagolunk. A képződött csapadékot szűréssel elválasztjuk, így 2,8 g szilárd anyagot kapunk. A szűrletet 4 x 200 ml diklórmétán/etanol 90/10 arányú elegyével extraháljuk. Ezután a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, így további 6,8 g cím szerinti terméket kapunk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,70 (s,

1H); 7,95 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,26-7,10 (s.c., 2H); 4,80-4,60 (m, 1H); 4,08 (t, 1H); 3,96-3,80 (s.c., 2H); 3,50 (s.a., 4H + NH₂); 3,23 (s.a., 4H); 3,00-2,80 (s.c., 2H); 1,42-1,15 (s.c., 4H).

2. eljárás:

5 40 mg 5. referencia példa 1. eljárása szerinti vegyület 10 ml etanollal készített oldatához 0,10 mg 10 tömeg%-os csontszenes palládium katalizátort adagolunk, majd az elegyet környezeti nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogéngáz atmoszféra alá helyezzük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet dekalitrétegen keresztül szűrjük, és a dekalitréteget 2 x 10 ml etanollal
10 mossuk. A szűrletet szárazra pároljuk, így 20 mg, az 1. eljárásban előállított vegyülettel azonos terméket kapunk.

(I) általános képletű vegyületek előállítása

1. példa: 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-kar-

15 **bonsav [(41) képletű vegyület]**

0,8 g (1,13 mol) 31. referencia példa szerinti vegyület 20 ml víz és 20 ml acetonitril elegyével készített oldatához 5,6 ml, 1 mol/l-es nátrium-hidroxid-oldatot adagolunk. A reakcióelegyet 1 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, majd az acetonitrilt bepároljuk, és a kapott vizes fázishoz
20 5,6 ml, 1 mol/l-es sósavoldatot adagolunk. Az elegyet 3 x 50 ml diklórmétán/etanol 9/1 arányú elegyével extraháljuk. Ezután a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, a kapott maradékot 10 percig 2-propanollal keverjük, majd a kicsapódott szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk. Így 290 mg cím szerinti terméket kapunk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,72 (s, 1H); 8,33
25 (t, 1H, NH); 7,99 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,30-7,10 (s.c., 2H); 4,84-4,64 (m, 1H); 4,16 (t, 1H); 3,90-2,90 (s.c., 12H); 1,90 (s, 3H); 1,44-1,16 (s.c., 4H).

2. példa: 7-[3-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-metilamino)-azepán-1-il]-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-

30 **kinolin-3-karbonsav [(42) képletű vegyület]**

Az 1. példa szerint eljárva és kiindulási anyagként a 32. referencia példa szerinti vegyületet alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR

[DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,59 (s, 1H); 8,30 (t, 1H, NH); 7,80 (d, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,25-7,05 (s.c., 2H); 4,75 (m, 1H); 4,20-3,20 (m, 10H); 2,76 (s, 3H); 2,20-1,00 (m, 10H); 1,86 (s, 3H).

3. példa: 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-1-etil-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(43) képletű vegyület]

1,9 g (3 mmol) 34. referencia példa szerinti vegyület 100 ml etanol és 2,5 ml víz elegyével készített oldatához 10 ml trietilamint adagolunk, és a reakcióelegyet 16 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A kicsapódott sókat szűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, a kapott maradékot 50 ml vízzel kezeljük, majd az elegy pH-ját 1 mol/l-es sósavoldat adagolásával 5 értékre állítjuk be. Ezután az elegyet 3 x 75 ml diklórmetán/etanol 9/1 arányú eleggyel extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, így 1,2 g fehér színű szilárd terméket kapunk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,94 (s, 1H); 8,30 (t, 1H, NH); 7,87 (d, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,25-7,02 (s.c., 2H); 4,80-4,30 (s.c., 3H); 4,10 (t, 1H); 3,80-3,20 (s.c., 7H); 3,10 (s.a., 4H); 1,82 (s, 3H); 1,42 (t, 3H).

4. példa: 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-1-etil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(44) képletű vegyület]

A fenti példa szerint eljárva és kiindulási anyagként a 35. referencia példa szerinti vegyületet alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,99 (s, 1H); 8,30 (t, 1H, NH); 7,96 (d, 1H); 7,54 (d, 1H); 7,20-7,05 (s.c., 3H); 5,00-4,56 (s.c., 3H); 4,14 (t, 1H); 3,90-3,10 (s.c., 11 H); 1,82 (s, 3H); 1,60-1,35 (s.a., 3H).

5. példa: 9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav [(45) képletű vegyület]

A 3. példa szerint eljárva és kiindulási anyagként a 36. referencia példa szerinti vegyületet alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 9,00 (s, 1H); 8,26 (t, 1H, NH); 7,62 (d, 1H); 7,41 (d, 2H); 7,02 (d, 2H); 5,05-4,90 (m, 1H); 4,80-4,75 (s.c., 2H); 4,41 (d,

1H); 4,10 (t, 1H); 3,80-3,00 (s.c., 11H); 1,84 (s, 3H); 1,46 (d, 3H).

6. példa: 9-[3-({4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-metilamino)-pirrolidin-1-il]-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav [(46) képletű vegyület]

5 A 3. példa szerint eljárva és kiindulási anyagként a 37. referencia példa szerinti vegyületet alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,92 (s, 1H); 8,30 (t, 1H, NH); 7,60-7,40 (s.c., 2H); 7,30-7,10 (s.c., 2H); 4,95-4,80 (m, 1H); 4,80-4,45 (s.c., 3H); 4,40-4,20 (s.c., 1H); 4,10 (t, 1H), 4,02-3,20 (s.c., 7H); 2,70 (s, 3H); 2,20-1,90 (s.c., 2H);
10 1,84 (s, 3H); 1,45 (s.a., 3H).

7. példa: 9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav [(47) képletű vegyület]

1,6 g (5 mmol) 8,9-difluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-
15 fenalén-5-karbonsav-bór-difluorid-kelát és 1,7 g (5 mmol) *N*-[3-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-il-metil]-acetamid (amelyet az US 5547950 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) 50 ml *N*-metil-pirrolidin-2-onnal készített elegyéhez 0,7 ml (5 mmol) trietilamint adagolunk, és a reakcióelegyet 16 óra hosszat 110°C hőmérsékleten hevítjük.
20 Ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a kapott maradékot 30 percig diklórmétán/etanol eleggyel elkeverjük, a kicsapódott szilárd anyagot szűrővel elválasztjuk, így 1,2 g tiszta terméket kapunk (reakcióhozam: 40%).
¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 9,00 (s, 1H); 8,25 (t, 1H, NH); 7,62 (d, 1H); 7,52 (dd, 1H); 7,30-7,10 (s.c., 2H); 4,99 (m, 1H); 4,80-4,60 (m, 1H); 4,62
25 (d, 1H); 4,40 (d, 1H); 4,10 (t, 1H); 3,80-3,60 (m, 1H); 3,60-2,80 (s.c., 10H); 1,84 (s, 3H); 1,50 (d, 3H).

8. példa: 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(48) képletű vegyület]

30 6 g (0,011 mol) 38 referencia példa szerinti vegyület 100 ml piridinnel készített elegyéhez 2,8 ml (0,022 mol) ecetsavanhidridet adagolunk. A reakcióelegyet 2 óra hosszat 50°C hőmérsékleten melegítjük, majd a piridint eltá-

volítva az elegyet szárazra pároljuk, a kapott maradékhoz 200 ml vizet adagolunk és 5 percig keverjük. A kicsapódott szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk és diklórmetánban oldjuk, az oldatot szilikagélen (futtatószer: diklórmetán-
 5 etanol 90/10 elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 4 g az 1. példában előállított vegyülettel azonos, tiszta terméket kapunk (reakcióhozam: 63%).

9. példa: 1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-(2-fluor-4-{5-(S)-[(3-metil-tioureido)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(49) képletű vegyület]

10 0,81 g (1,5 mmol) 38. referencia példa szerinti vegyület 10 ml piridinnel készített elegyéhez 0,22 g (3 mmol) metilizotiocianátot adagolunk. A reakció-
 elegyet 10 percig 60°C hőmérsékleten melegítjük, majd szárazra pároljuk, és a kapott maradékot 20 percig keverjük 30 ml vízzel. A kicsapódott szilárd
 anyagot szűréssel elválasztjuk, így 0,5 g tiszta terméket kapunk. ¹H-NMR
 15 [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,70 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,82 (t, 1H, NH); 7,80-7,50 (s.a., 1H, NH); 7,64 (d, 1H); 7,56 (dd, 1H); 7,30-7,10 (s.c., 2H); 4,95-4,80 (m, 1H); 4,16 (t, 1H); 4,00-3,70 (s.a., 4H); 3,60-3,40 (s.a., 4H); 3,30-3,10 (s.a., 4H); 2,82 (s.a., 3H); 1,44-1,16 (s.c., 4H).

10. példa: 1-ciklopropil-7-[4-(4-{5-(S)-[(3-etil-ureido)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(50) képletű vegyület]

A fenti példa szerint azonos módon eljárva, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként metilizotiocianát helyett etilizocianátot alkalmazunk, a cím szerinti terméket állítjuk elő. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,70
 25 (s, 1H); 7,96 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,30-7,10 (s.c., 1H); 6,22 (t, 1H, NH); 5,99 (t, 1H, NH); 4,80-4,64 (s.c., 1H); 4,10 (t, 1H); 3,90-3,78 (m, 1H); 3,72 (dd, 1H); 3,60-3,20 (s.c., 10H); 3,10-2,90 (s.c., 2H); 1,44-1,10 (s.c., 4H); 0,98 (t, 3H).

11. példa: 1-ciklopropil-7-(4-{4-[5-(S)-(etoxikarbonilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(51) képletű vegyület]

0,81 g 38. referencia példa szerinti vegyület 20 ml tetrahidrofuránnal

készített elegyéhez 0,25 g nátrium-hidrogénkarbonátot és 0,3 g etil-klórformiátot adagolunk. A reakcióelegyet 16 óra hosszat visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd szárazra pároljuk, a kapott maradékot 30 ml vízzel kezeljük, és 3 x 50 ml diklórmetán és etanol 90/10 térfogatarányú elegyével extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és 20 ml térfogatra bepároljuk. A kicsapódott szilárd anyagot szűrővel elválasztjuk, így 0,3 g tiszta terméket kapunk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,70 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,56 (dd, 1H); 7,50 (t, 1H, NH); 7,30-7,10 (s.c., 2H); 4,80-4,64 (m, 1H); 4,14 (t, 1H); 4,02 (c, 2H); 3,96-3,70 (s.c., 2H); 3,60-3,10 (s.c., 10H); 1,42-1,10 (s.c., 4H); 1,17 (t, 3H).

12. példa: 1-ciklopropil-6-fluor-7-{4-[2-fluor-4-(5-(S)-{[3-(4-fluor-fenil)-akriloilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-piperazin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(52) képletű vegyület]

0,6 g (1,1 mmol) 38. referencia példa szerinti vegyület 20 ml vízmentes diklórmetánnal készített elegyéhez 0,17 ml (1,22 mmol) trietilamint és 0,3 g (1,33 mmol) 4-fluorcinnamoil-kloridot adagolunk. A reakcióelegyet 16 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk, majd szárazra pároljuk, és a kapott maradékot szilikagélen (futtatószer: diklórmetán-etanol 95/5 elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 0,3 g tiszta terméket kapunk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,70 (s, 1H); 8,58 (t, 1H, NH); 7,96 (d, 1H); 7,70-7,58 (s.c., 4H); 7,44 (d, 1H); 7,30-7,10 (s.c., 4H); 6,64 (d, 1H); 4,90-4,76 (m, 1H); 4,16 (t, 1H); 3,92-3,70 (s.c., 2H); 3,64-3,10 (s.c., 10H); 1,42-1,10 (s.c., 4H).

13. példa: 1-ciklopropil-7-[4-(4-{5-(S)-{[3-etil-tioureido]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-fluor-fenil]-piperazin-1-il]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(53) képletű vegyület]

A 9. példa szerinti módon eljárva, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként metilizotiocianát helyett etilizotiocianátot alkalmazunk a cím szerinti terméket állítjuk elő. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 15,06 (s.a., 1H); 8,70 (s, 1H); 7,98-7,50 (m, 4H); 7,30-7,10 (s.c., 2H); 4,95-4,80 (m, 1H); 4,16 (t, 1H); 4,00-3,70 (s.a., 4H); 3,60-3,10 (m, 10H); 1,44-1,16 (s.c., 4H); 1,02 (t, 3H).

14. példa: 1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-7-(4-{2-fluor-5-[5-(R)-(1-(R,S)-hidroxi-prop-2-inil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etil-észter [(54) képletű vegyület]

0,32 g (1 mmol) 30. referencia példa szerinti vegyület 10 ml piridinnel készített elegyéhez 0,42 g (1 mmol) 7-klór-1-(2,4-difluorfenil)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etil-észtert (ACROS) és 0,28 ml trietilamint adagolunk. A reakcióelegyet 48 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk, majd szárazra pároljuk, és a kapott maradékot szilikagélen (futtatószer: diklórmetán/etanol/ammónium-hidroxid 95/5/1% elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 0,436 g cím szerinti terméket kapunk (reakcióhozam: 66%). ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,42 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,10 (m, 3H); 6,90 (t, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,70 (m, 1H); 4,38 (c, 2H); 4,10 (m, 2H); 3,70 (m, 4H); 3,04 (m, 4H); 2,50 (m, 1H); 1,40 (t, 3H).

15. példa: 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etil-észter [(55) képletű vegyület]

Az előző példa szerint eljárva és kiindulási anyagként *N*-[3-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-il-metil]-acetamidot (amelyet az US 5547950 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,41 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,16-6,80 (s.c., 5H); 6,41 (t, 1H, NH); 4,84-4,70 (m, 1H); 4,39 (c, 2H); 4,02 (t, 1H); 4,80-4,60 (s.c., 7H); 3,10-2,95 (s.a., 4H); 2,02 (s, 3H); 1,40 (t, 3H).

16. példa: 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etil-észter [(56) képletű vegyület]

A 14. példa szerint eljárva és kiindulási anyagként *N*-[3-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-il-metil]-acetamidot (amelyet az US 5547950 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) és 7-klór-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etil-észtert (amelyet az EP 0187376 B1 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR

[CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,52 (s, 1H); 8,11 (d, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,08 (m, 1H); 6,94 (t, 1H); 6,74 (t, 1H, NH); 4,79 (m, 1H); 4,37 (c, 2H); 4,01 (m, 5H); 3,76 (m, 1H); 3,66 (m, 2H); 3,53 (m, 1H); 3,20 (m, 4H); 2,04 (s, 3H); 1,40 (t, 3H); 1,23 (m, 2H); 1,05 (m, 2H).

5 **17. példa: 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-6,8-difluor-1-(2-fluor-etil)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etil-észter [(57) képletű vegyület]**

A fenti példa szerint eljárva és kiindulási anyagként a naftiridin-származék helyett 6,7,8-trifluor-1-(2-fluor-etil)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etil-észtert alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR
10 [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,59 (s, 1H); 8,30 (t, 1H, NH); 7,79 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,30-7,00 (s.c., 2H); 5,05-4,60 (s.c., 5H); 4,21 (c, 2H); 4,15 (t, 1H); 3,80-3,00 (s.c., 11H); 1,82 (s, 3H); 1,27 (t, 3H).

15 **18. példa: 1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-7-(4-{2-fluor-4-[5-(S)-(izoxazol-3-il-aminometil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etil-észter [(58) képletű vegyület]**

A 14. példa szerint eljárva és kiindulási anyagként a 30. referencia példa szerinti vegyület helyett a 25. referencia példa szerinti vegyületet alkalmazva 1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-7-{4-[2-fluor-4-(5-(R)-{[izoxazol-3-il-(2,2,2-tri-
20 klór-etoxikarbonil)-amino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-piperazin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etil-észtert kapunk. 500 mg előbbi vegyület 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 5 ml vizet, 5 ml jégecet-savat és 700 mg porított cinket adagolunk. Miután a reakcióelegyet 3 óra
25 hosszát szobahőmérsékleten kevertük, dekalitrétegen keresztül szűrjük, a szűrletet bepároljuk, és szilikagélen (futtatószer: diklórmetán/etanol/ammónium-hidroxid 98/2/02% elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így
30 247 mg cím szerinti terméket kapunk. ¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,41 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,05 (m, 3H); 6,85 (t, 1H); 5,85 (s, 1H); 4,95 (m, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,38 (c, 2H); 4,05 (t, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,68 (m, 4H); 3,03 (m, 4H); 1,39 (t, 3H).

19. példa: 1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-7-(4-{2-fluor-4-[5-(*R*)-(1-hidroxi-prop-2-inil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav [(59) képletű vegyület]

0,436 g (0,6 mmol) 14. példa szerinti vegyület 5 ml etanol és 5 ml víz
 5 elegyével készített oldatához 1,32 ml, 1 mol/l-es nátrium-hidroxid-oldatot adagolunk. A reakcióelegyet 3 óra hosszat 50°C hőmérsékleten melegítjük, ezután 1,32 ml, 1 mol/l-es sósavoldatot adagolunk hozzá, majd szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagélen (futtatószer: diklórmétán/etanol/ecetsav 95/5/0,5% elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 0,287 g cím szerinti
 10 terméket kapunk (reakcióhozam: 75%). ¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,68 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,60-7,27 (m, 2H); 7,20-7,00 (m, 3H); 6,90 (t, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,30-4,00 (m, 2H); 3,80 (m, 4H); 3,28 (dd, 1H); 3,20 (m, 1H); 2,50 (d, 1H).

20. példa: 7-(4-{4-[5-(*S*)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav [(60) képletű vegyület]

A fenti példa szerint eljárva és kiindulási anyagként a 15. példa szerinti vegyületet alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,90 (s, 1H); 8,27 (t, 1H); 8,22 (d, 1H); 7,95-7,80 (m, 1H);
 20 7,80-7,60 (m, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,45-7,30 (m, 1H); 7,25-7,00 (s.c., 2H); 4,80-4,62 (m, 1H); 4,12 (t, 1H); 3,80-2,95 (s.c., 11H); 1,84 (s, 3H).

21. példa: 7-(4-{4-[5-(*S*)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav [(61) képletű vegyület]

25 A fenti példa szerint eljárva és kiindulási anyagként a 16. példa szerinti vegyületet alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,74 (s, 1H); 8,12 (m, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,12 (m, 1H); 6,95 (t, 1H); 4,79 (m, 1H); 4,10 (m, 4H); 4,05 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 3,58 (m, 2H); 3,24 (m, 4H); 2,00 (s, 3H); 1,30 (m, 2H);
 30 2H).

22. példa: 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-6,8-difluor-1-(2-fluor-etil)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(62) képletű vegyület]

A 19. példa szerint eljárva és kiindulási anyagként a 17. példa szerinti vegyületet alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,84 (s, 1H); 8,26 (t, 1H, NH); 7,92 (d, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,35 -7,05 (s.c., 2H); 5,16-4,64 (s.c., 5H); 4,12 (t, 1H); 3,80-3,00 (s.c., 11H); 1,82 (s, 3H).

23. példa: 1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-7-(4-{2-fluor-4-[5-(S)-(izoxazol-3-il-aminometil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav [(63) képletű vegyület]

A 19. példa szerint eljárva és kiindulási anyagként a 18. példa szerinti vegyületet alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [CDCl₃, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,69 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,10 (m, 3H); 6,90 (t, 1H); 5,90 (s, 1H); 4,95 (m, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,06 (t, 1H); 4,00-3,50 (m, 6H); 3,05 (m, 4H).

24. példa: 1-etil-6,8-difluor-7-[4-(2-fluor-4-{5-[(3-metil-tioureido)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(64) képletű vegyület]

2 g (6,7 mmol) 1-etil-6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etil-észter 40 ml *N*-metil-2-pirrolidonnal készített elegyéhez 3,1 g (6,7 mmol) 33. referencia példa szerinti vegyületet és 1,85 ml trietilamint adagolunk. A reakcióelegyet 48 óra hosszat 100°C hőmérsékleten melegítjük. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a kapott maradékot szilikagélen (futtató-szer: diklórmetán/etanol 90/10 elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 7-{4-[4-(5-(S)-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-fluor-fenil]-piperazin-1-il}-1-etil-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etil-észtert kapunk. A kapott vegyületet kiindulási anyagként alkalmazva és a 19. példa szerint eljárva a cím szerinti terméket kapjuk.

IR: 3380 cm⁻¹; 1750 cm⁻¹; 1620 cm⁻¹; 1510 cm⁻¹.

25. példa: 1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-(2-fluor-4-{2-oxo-5-(S)-[(3-propil-tio-ureido)-metil]-oxazolidin-3-il]-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(65) képletű vegyület]

A 9. példa szerinti módon eljárva, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként metilizotiocianát helyett propilizotiocianátot alkalmazunk, a cím szerinti terméket állítjuk elő. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,70 (s, 1H); 7,92 (d, 1H), 7,90-7,70 (m, 2H, NH); 7,70-7,50 (m, 2H); 7,30-7,10 (m, 2H); 4,95-4,80 (m, 1H); 4,16 (t, 1H); 4,00-3,70 (s.a., 4H); 3,60-3,10 (m, 10H); 1,60 -1,16 (s.c., 6H),; 0,84 (t., 3H).

26. példa: 1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-{2-fluor-4-[5-(S)-(metánszulfonilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(66) képletű vegyület]

A 9. példa szerinti módon eljárva, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként metilizotiocianát helyett metánszulfonilkloridot alkalmazunk, a cím szerinti terméket állítjuk elő. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 15,00 (s.a., 1H); 8,70 (s, 1H); 7,96 (d, 1H); 7,76-7,42 (m, 3H); 7,30-7,10 (m, 2H); 4,90-4,76 (m, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,00-3,20 (m, 12H); 2,98 (s, 3H); 1,44-1,16 (m, 4H).

27. példa: 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-il)-1-etil-6,8-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter [(67) képletű vegyület]

A 14. példa szerinti módon eljárva és kiindulási anyagként a 26. referencia példa szerinti vegyületet és 1-etil-6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etil-észtert (amelyet a GB 2057440 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással előállított sav észterezésével állítunk elő) alkalmazva, a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,62 (s, 1H); 8,30 (t, 1H, NH); 7,80 (d, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,04 (d, 2H); 4,84-4,64 (m, 1H); 4,60-4,40 (s.a., 2H); 4,26 (c, 2H); 4,16 (t, 1H); 3,78 (t, 1H); 3,60-3,20 (m, 10H); 1,90 (s, 3H); 1,44 (t, 3H); 1,30 (t, 3H).

28. példa: 1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-(2-fluor-4-{2-oxo-5-(S)-[(2,2,2-trifluor-acetilamino)-metil]-oxazolidin-3-il]-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(68) képletű vegyület]

A 9. példa szerinti módon eljárva, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként metilizotiocianát helyett trifluorecetsavanhidridet alkalmazunk, a cím szerinti terméket állítjuk elő. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 15,06 (s.a., 1H); 9,92 (s.a., 1H, NH); 8,70 (s, 1H); 7,95 (d, 1H,); 7,70-7,50 (m, 2H); 7,30-7,10 (s.c., 2H); 4,95-4,80 (m, 1H); 4,20 (t, 1H); 4,00-3,80 (s.a., 2H); 3,60-3,20 (m, 10H); 1,44-1,16 (m, 4H).

29. példa: 7-(4-{4-[5-(S)-(benzoilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav [(69) képletű vegyület]

A 9. példa szerinti módon eljárva, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként metilizotiocianát helyett benzoil-kloridot alkalmazunk, a cím szerinti terméket állítjuk elő. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 15,20 (s.a., 1H); 8,90 (t, 1H, NH); 8,70 (s, 1H); 8,00-7,85 (m, 3H); 7,76-7,42 (m, 5H); 7,30-7,10 (m, 2H); 4,96-4,80 (m, 1H); 4,20 (t, 1H); 4,00-3,20 (m, 12H); 1,44-1,16 (m, 4H).

30. példa: 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-metil-észter [(70) képletű vegyület]

1 g (1,7 mmol) 1. példa szerinti vegyület 30 ml metanollal készített, 0°C hőmérsékletre hűtött elegyéhez 0,37 ml (5,2 mmol) tionil-kloridot csepegtetünk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 48 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szárazra pároljuk, és a kapott maradékot szilikagélen (futtatószer: diklórmétán/metanol/ecetsav 90/10/1 elegy) kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így a cím szerinti vegyület hidroklorid-sóját kapjuk. Az így kapott terméket diklórmétán/metanol 90/10 térfogatarányú elegyben felvesszük, és telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk szabad bázis formájában. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,50 (s, 1H); 8,25 (s.a., 1H, NH); 7,92 (d, 1H); 7,64-7,50 (m, 2H); 7,30-7,10 (m, 2H); 4,90-4,70

(m, 1H); 4,16 (t, 1H); 3,90-3,60 (m, 5H); 3,60-3,20 (m, 10H); 1,86 (s, 1H); 1,45-1,10 (m, 4H).

31. példa: 9-[3-(S)-((4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil)-metilamino)-pirrolidin-1-il]-8-fluor-3-(S)-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav [(71) képletű vegyület]

A 3. példa szerinti módon eljárva és kiindulási anyagként az *N*-{3-(S)-[3-fluor-4-(metil-pirrolidin-3-il-amino)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-il-metil}-acetamid (amelyet a 27. referencia példa szerint azonos módon eljárva állítunk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként a 3-(*R,S*)-aminopirrolidin helyett 3-(S)-aminopirrolidint alkalmazunk) és a 8,9-difluor-3-(S)-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-bór-difluorid-kelát reagáltatásával kapott kelátot alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-*d*₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,92 (s, 1H); 8,24 (t, 1H, NH); 7,60-7,40 (m, 2H); 7,30-7,10 (m, 2H); 4,95-4,80 (m, 1H); 4,80-4,60 (m, 1H); 4,52 (d, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,10 (t, 1H); 4,00-3,30 (m, 8H); 2,74 (s, 3H); 2,20-1,80 (m, 2H); 1,84 (s, 3H); 1,42 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{25} = -34^\circ$ (*c* 0,5; CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

32. példa: 9-[3-(S)-((4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil)-metilamino)-pirrolidin-1-il]-8-fluor-3-(*R*)-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav [(72) képletű vegyület]

A 3. példa szerinti módon eljárva és kiindulási anyagként *N*-{3-(S)-[3-fluor-4-(metil-pirrolidin-3-il-amino)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-il-metil}-acetamid (amelyet a 27. referencia példa szerinti módon eljárva állítunk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 3-(*R,S*)-aminopirrolidin helyett 3-(S)-aminopirrolidint alkalmazunk) és 8,9-difluor-3-(*R*)-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-bór-difluorid-kelát [amelyet a Shohgo Atarashi és mtsai., Chem. Pharm. Bull., 35 (5), 1896-1902 (1987) szakirodalmi hivatkozási helyen ismertetett eljárással állítunk elő] reagáltatásával kapott kelátot alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-*d*₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,90 (s, 1H); 8,24 (t, 1H, NH); 7,60-7,40 (m, 2H); 7,36-7,10 (m, 2H); 4,95-4,80 (m, 1H); 4,80-4,60 (m, 1H); 4,54 (d, 1H); 4,24 (d, 1H); 4,10 (t, 1H); 4,00-3,30 (m, 8H); 2,74 (s, 3H); 2,20-1,80 (m, 2H); 1,84 (s,

3H); 1,42 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{25} = +66,4^\circ$ (c 0,5; CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

33. példa: 9-[3-(R)-({4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-metilamino)-pirrolidin-1-il]-8-fluor-3-(S)-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav [(73) képletű vegyület]

A 3. példa szerinti módon eljárva és kiindulási anyagként *N*-{3-(*R*)-[3-fluor-4-(metil-pirrolidin-3-il-amino)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(*S*)-il-metil}-acetamid (amelyet a 27. referencia példa szerinti módon eljárva állítunk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 3-(*R,S*)-aminopirrolidin helyett 3-(*R*)-aminopirrolidint alkalmazunk) és 8,9-difluor-3-(*S*)-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-bór-difluorid-kelát reagáltatásával kapott kelátot alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,92 (s, 1H); 8,24 (t, 1H, NH); 7,60-7,40 (m, 2H); 7,36-7,10 (m, 2H); 4,95-4,80 (m, 1H); 4,80-4,60 (m, 1H); 4,56 (d, 1H); 4,26 (d, 1H); 4,10 (t, 1H); 4,02-3,30 (m, 8H); 2,76 (s, 3H); 2,20-1,80 (m, 2H); 1,82 (s, 3H); 1,40 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{25} = -80,6^\circ$ (c 0,5; CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

34. példa: 9-[3-(R)-({4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}-metilamino)-pirrolidin-1-il]-8-fluor-3-(R)-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav [(74) képletű vegyület]

A 3. példa szerinti módon eljárva és kiindulási anyagként *N*-{3-(*R*)-[3-fluor-4-(metil-pirrolidin-3-il-amino)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(*S*)-il-metil}-acetamid (amelyet a 27. referencia példa szerinti módon eljárva állítunk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 3-(*R,S*)-aminopirrolidin helyett 3-(*R*)-aminopirrolidint alkalmazunk) és 8,9-difluor-3-(*R*)-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-bór-difluorid-kelát [amelyet a Shohgo Atarashi és mtsai., Chem. Pharm. Bull., 35 (5), 1896-1902 (1987) szakirodalmi hivatkozási helyen ismertetett eljárással állítunk elő] reagáltatásával kapott kelátot alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 8,90 (s, 1H); 8,24 (t, 1H, NH); 7,60-7,40 (m, 2H); 7,36-7,10 (m, 2H); 4,95-4,80 (m, 1H); 4,80-4,60 (m, 1H); 4,54 (d, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,10 (t, 1H); 4,00-3,30 (m, 8H); 2,72 (s, 3H); 2,20-1,80 (m, 2H);

1,84 (s, 3H); 1,42 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{25} = +18^\circ$ (c 0,5; CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

35. példa: 1-ciklopropil-6-fluor-7-(4-{2-fluor-4-[5-(S)-(izoxazol-3-il-amino-
metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]-

5 **naftiridin-3-karbonsav [(75) képletű vegyület]**

A 14. példa szerinti módon eljárva és kiindulási anyagként a 25. referencia példa szerinti vegyület, amelynek N-védőcsoportját lehasítottuk és 7-klór-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav reagáltatásával kapott vegyületet alkalmazva a cím szerinti terméket kapjuk. ¹H-NMR
10 [DMSO-d₆, 200 MHz, δ (ppm)]: 13,2 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,10 (m, 2H); 6,55 (t, 1H); 5,98 (s, 1H); 4,85 (m, 1H); 4,04 (m, 5H); 3,75 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 3,17 (m, 4H); 1,2 (m, 4H).

Módszer a találmány szerinti vegyületek farmakológiai aktivitásának vizsgálatára

15 A találmány szerinti új vegyületek különböző baktériumfajták törzseire kifejtett antibakteriális hatásának kiértékelésére baktérium-táptalajokon végzett mikrohígítós technikát alkalmaztunk a National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) előírásainak megfelelően [ld. NCCLS, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A3. NCCLS, Vilanova, PA (1993); és NCCLS, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for anaerobic bacteria that grow aerobically. Approved standard M1-A3. NCCLS, Vilanova, PA
20 (1993)].

Inokulumként a baktériumok egyéjszakás, exponenciális növekedési
25 fázisban lévő, 5 x 10⁵ UFC/ml értékre hígított tenyészetét használtuk fel. A mg/l mértékegységben kifejezett MIC érték azt a minimális antibiotikum koncentrációt jelöli, amely gátolja a látható növekedést. Összehasonlító vegyületként linezolidot alkalmaztunk. A vegyületeket G(+) és G(-) baktérium törzseken teszteltük, és az eredményeket az 1. táblázatban ismertetjük, ahol:

- 30 A: meticillin rezisztens *S. aureus*;
B: vancomycin rezisztens *E. faecalis*;
C: penicillin rezisztens *S. pneumoniae*;

- 5
- D: *S. agalactiae*;
 - E: *S. epidermidis*;
 - F: *S. pyogenes*;
 - G: *B. fragilis*;
 - H: *E. coli*;
 - I: *H. influenzae*;
 - J: *M. catarrhalis*.

1. táblázat – antibakteriális hatás Gramm (+) és Gramm (-) baktérium gazda-törzseken (rezisztens)

Termék	G (+) törzsek						Anaerob	G (-) törzsek		
	A	B	C	D	E	F		G	H	I
Linezolid	2	2	1	2	1	1	2	>64	16	16
1 + 8 példák	0,25	0,125	<0,125	0,125	0,125	<0,125	0,25	8	0,25	0,25
3. példa	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	0,5	64	4	0,5
4. példa	0,25	0,25	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	0,5	16	2	1
5. példa	0,5	0,5	0,5	0,5	0,25	0,5	2	4	1	1
6. példa	2	1	1	0,5	0,5	1	16	2	<0,125	0,25
7. példa	0,25	0,5	0,25	0,5	0,25	0,25	2	8	4	1
9. példa	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	0,5	>64	1	0,25
10. példa	1	2	1	1	0,25	1	4	64	4	2
11. példa	0,5	0,5	0,5	1	0,125	0,5	1	32	4	1
16. példa	4	2	1	1	2	1	8	>64	>64	8
17. példa	2	2	0,5	0,5	1	1	4	>64	64	4
19. példa	4	8	4	8	4	8	>64	32	1	2
20. példa	1	2	1	1	0,50	1	>64	>64	2	4
21. példa	0,25	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	0,25	64	2	0,5
22. példa	<0,125	<0,125	0,25	<0,125	<0,125	<0,125	0,5	64	2	0,5

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatiilag elfogadható sóik, szolvátjaik, geometriai és optikai izomereik, az izomerek bármely arányú ele-
5 gyei és polimorf formái, amelyek képletében:

X jelentése CR^6 általános képletű csoport vagy nitrogénatom;

R^1 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 2-4 szénato-
mos alkenil-, 2-hidroxietil-, 2-fluoretill- vagy adott esetben 1 vagy 2 fluor-
atommal szubsztituált fenilcsoport;

10 R^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szén-
atomos alkoxi- vagy aminocsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom;

15 R^6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szén-
atomos halogénalkoxics csoport, vagy

R^1 és R^6 együtt az (i), (ii) vagy (iii) általános képletű hidat alkotnak;

R^5 jelentése hidrogénatom, halogénatom, OCH_3 , 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4
szénatomos alkil-, vagy 1-4 szénatomos halogénalkilcsoport;

20 A jelentése $-CH_2-NH-R^7$ általános képletű csoport vagy $-CHOH-C\equiv CH$ képle-
tű csoport; ahol

R^7 jelentése izoxazol, $-CO-R^8$, $-CS-R^8$, $-CS-OR^8$, $-COOR^8$, $-CONHR^8$,
 $-CSNHR^8$, $-SO_2-R^8$ vagy a (iv) általános képletű csoport, ahol

25 R^8 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogénalkil-, 2-4
szénatomos alkenil-, aril-, egy 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal
szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos karboxial-
kil-, ciano- vagy aminocsoport;

30 R^9 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos
alkenil-, OH, 1-4 szénatomos alkoxi-, NO_2 csoport, $NR^{12}R^{13}$
vagy $CO-R^{12}$ általános képletű csoport; ahol R^{12} és R^{13} jelentése
egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos
alkilcsoport;

W jelentése (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi) vagy (xii) általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése ciklopropil-, etil-, 2-fluoretill-, fenil- vagy difluorfenilcsoport, vagy pedig R^1 és R^6 együtt az (i) általános képletű hidat alkotják.

3. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^6 jelentése hidrogénatom, CH_3 , OCH_3 , $OCHF_2$ csoport, F vagy Cl atom.

4. A 3. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^6 jelentése hidrogén- vagy fluoratom.

5. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^4 jelentése fluor- vagy klóratom, és R^3 jelentése hidrogénatom.

6. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében W jelentése (vi), (vii), (viii) vagy (xii) általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{11} jelentése az 1. igénypont szerinti.

7. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében az oxazolidinongyűrű 5. szénatomja (S)-konfigurációjú, amennyiben A jelentése $-CH_2-NH-R^7$ általános képletű csoport, és (R)-konfigurációjú, amennyiben A jelentése $-CHOH-C\equiv CH$ képletű csoport.

8. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület oltalmi körébe tartozó:

7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;

7-[3-({4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}metilamino)azepán-1-il]-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;

7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-etil-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;

7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-etil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;

- 9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav;
- 9-[3-({4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}metilamino)pirrolidin-1-il]-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav;
- 5 9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav;
- 1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-(2-fluor-4-{5-(S)-[(3-metil-tioureido)metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}fenil)piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 10 1-ciklopropil-7-[4-(4-{5-(S)-[(3-etil-ureido)metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-2-fluor-fenil)piperazin-1-il]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 1-ciklopropil-7-(4-{4-[5-(S)-(etoxikarbonilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 15 1-ciklopropil-6-fluor-7-{4-[2-fluor-4-(5-(S)-{[3-(4-fluor-fenil)akriloil-amino]metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)fenil]piperazin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 1-ciklopropil-7-[4-(4-{5-(S)-[(3-etil-tioureido)metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-2-fluor-fenil)piperazin-1-il]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 20 1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-7-(4-{2-fluor-5-[5-(*R*)-(1-(*R,S*)-hidroxi-prop-2-inil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etilészter;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etilészter;
- 25 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etilészter;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-6,8-difluor-1-(2-fluor-etil)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter;
- 30

- 1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-7-(4-{2-fluor-4-[5-(S)-(izoxazol-3-il-aminometil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-etilészter;
- 5 1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-7-(4-{2-fluor-4-[5-(R)-(1-hidroxi-prop-2-inil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav;
- 10 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-6,8-difluor-1-(2-fluor-etil)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 15 1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-7-(4-{2-fluor-4-[5-(S)-(izoxazol-3-il-aminometil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav;
- 1-etil-6,8-difluor-7-[4-(2-fluor-4-{5-[(3-metil-tioureido)metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-(2-fluor-4-{2-oxo-5-(S)-[(3-propil-tioureido)metil]-oxazolidin-3-il}fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 20 1-ciklopropil-6-fluor-7-(4-{2-fluor-4-[5-(S)-(metánszulfonilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-1-etil-6,8-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter;
- 25 1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-(2-fluor-4-{2-oxo-5-(S)-[(2,2,2-trifluor-acetilamino)metil]oxazolidin-3-il}fenil}piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(benzoilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav;
- 30 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-metilészter;

- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-etil-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-metilészter;
- 5 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-etil-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-etil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-metilészter;
- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-etil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter;
- 10 9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-metilészter;
- 9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]fenil}piperazin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-etilészter;
- 15 9-[3-({4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}metilamino)pirrolidin-1-il]-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-metilészter;
- 9-[3-({4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}metilamino)pirrolidin-1-il]-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-etilészter;
- 20 9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-karbonsav-metilészter;
- 9-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6*H*-1-oxa-3a-aza-fenalén-5-karbonsav-etilészter;
- 25 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-metilészter;
- 30

- 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter;
 1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-(2-fluor-4-{5-(S)-[(3-metil-tioureido)metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-metilészter;
 5 1-ciklopropil-6-fluor-7-[4-(2-fluor-4-{5-(S)-[(3-metil-tioureido)metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}fenil)piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter;
 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-karbonsav-metilészter;
 10 7-(4-{4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenil}piperazin-1-il)-6,8-difluor-1-(2-fluor-etil)-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-metilészter;
 15 1-etil-6,8-difluor-7-[4-(2-fluor-4-{5-(S)-[(3-metil-tioureido)metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}fenil)piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilészter.

9. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletekben:

A' jelentése:

- a) $-\text{CH}_2\text{-NH-R}^7$
 b) $-\text{CHOH-C}\equiv\text{CH}$
 c) $-\text{CH}_2\text{-N-izoxazol}$

25



Y jelentése távozó csoport, így például halogénatom, előnyösen fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, tozilát- vagy mezilátcsoport vagy más hasonló;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X és W jelentése a fenti; és

30 GP jelentése amin-védőcsoport.

10. Eljárás az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A jelentése $-\text{CH}_2\text{-NH-R}^7$ általános képletű cso-

port, és R^7 jelentése izoxazolcsoporttól eltérő, *azzal jellemezve*, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X és W jelentése az 1. igénypont szerinti – egy olyan (VI) vagy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk,



amelynek képletében

L jelentése könnyen távozó csoport, célszerűen halogénatom, előnyösen fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, tozilát- vagy mezilátcsoport vagy más hasonló;

10 Z jelentése oxigén- vagy kénatom; és

R^7 és R^8 jelentése a fenti, ahol R^7 jelentése izoxazolcsoporttól eltérő.

11. Eljárás az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A jelentése $-CH_2-NH-R^7$ általános képletű csoport, és R^7 jelentése izoxazolcsoport, *azzal jellemezve*, hogy valamely (VIII)

15 általános képletű vegyületet – ahol

- OL^2 jelentése könnyen távozó csoport, célszerűen szubsztituált vagy szubsztituálatlan, előnyösen tozilát- vagy mezilátcsoporttal szubsztituált aril- vagy metilszulfonsav-maradék; és

- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X és W jelentése az 1. igénypont szerinti –

20 olyan izoxazolil-3-aminnal reagáltatunk, amelynek aminocsoportja egy amin védőcsoporttal védett.

12. Eljárás az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületeket előállítására, amelyekben R^2 jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy valamely (IX) általános képletű bór-kelátot - ahol a képletben: R^x jelentése fluoratom vagy CH_3OO- csoport; és A, R^1 , R^3 , R^9 , R^5 , X és W jelentése az

25 1. igénypont szerinti – hidrolizálunk.

13. Eljárás az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületeket előállítására, amelyekben A jelentése $-CHOH-C\equiv CH$ képletű csoport, *azzal jellemezve*, hogy valamely (IV) általános képletű vegyületet – ahol R^1 ,

30 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X és W jelentése az 1. igénypont szerinti – 2,3-hidroxi-pent-4-inil-p-toluolszulfonáttal reagáltatunk.

14. A 11-13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az előállított vegyületen adott esetben egy vagy több alábbi lépést hajtunk végre:

- egy (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk;
- a védőcsoportokat eltávolítjuk;
- előállítjuk az (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag elfogadható sóját és/vagy gyógyászatilag elfogadható szolvátját.

15 15. Az (V) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X és W jelentése az 1. igénypont szerinti.

16. A (X) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X és W jelentése az 1. igénypont szerinti.

17. A (XI) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X és W jelentése az 1. igénypont szerinti.

15 18. Hatóanyagként valamely 1-8. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmény gyógyszerként történő alkalmazásra.

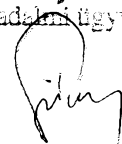
19. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület alkalmazása ember vagy melegvérű állatok, mikrobás fertőzéseire használható gyógyszerkészítmény előállítására.

20. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászati szempontból hatásos mennyiségű, az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti, valamely (I) általános képletű vegyületet tartalmaz legalább egy gyógyászatilag elfogadható mennyiségű segédanyaggal összekeverve.

25

A meghatalmazott:

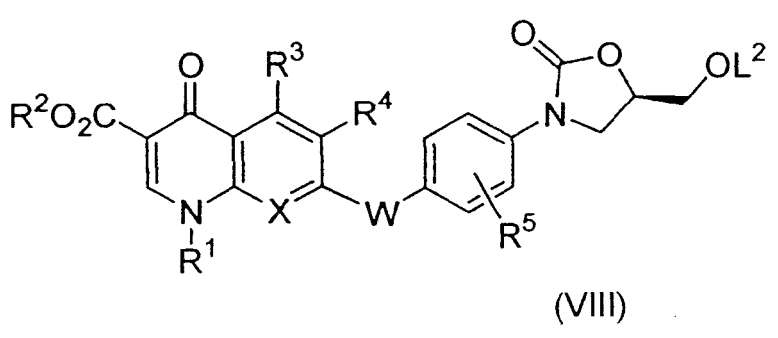
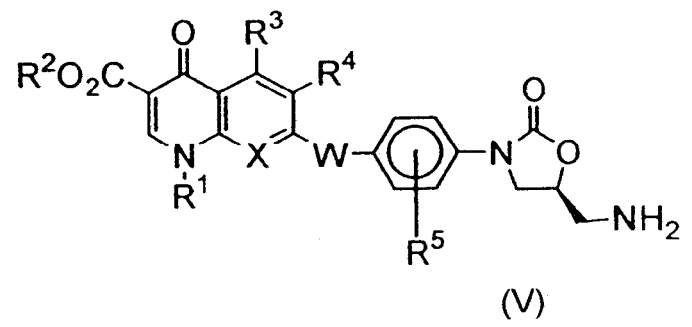
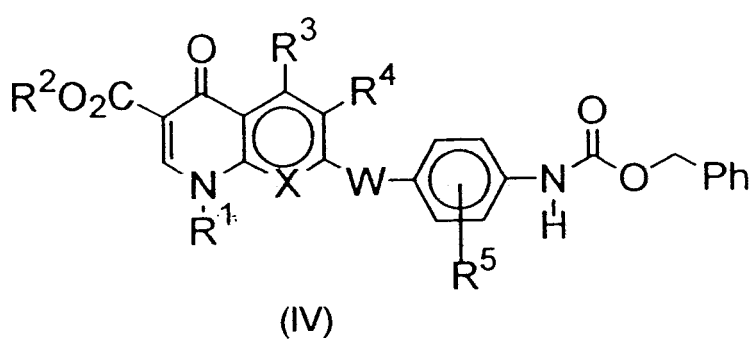
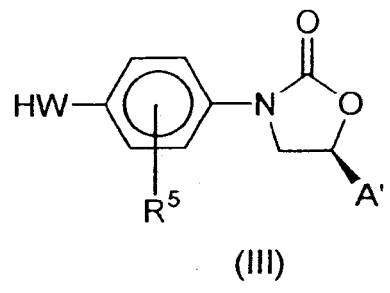
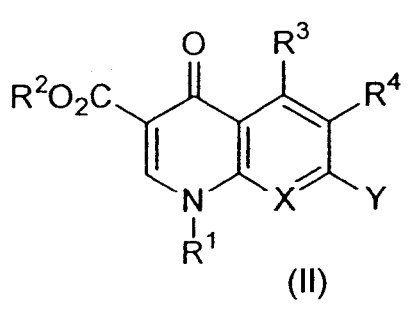
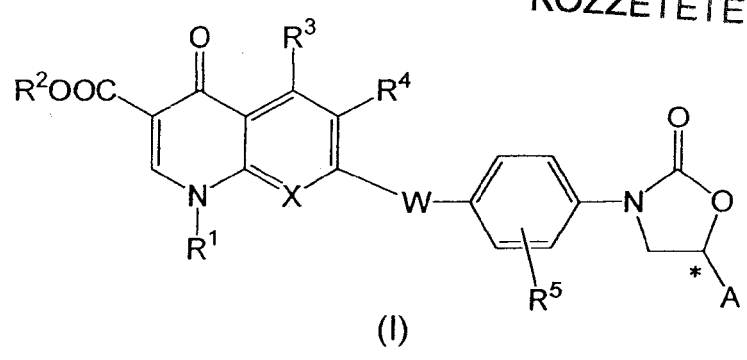
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Dr. Gárdonyi Zoltánné
szabadalmi ügyvivő



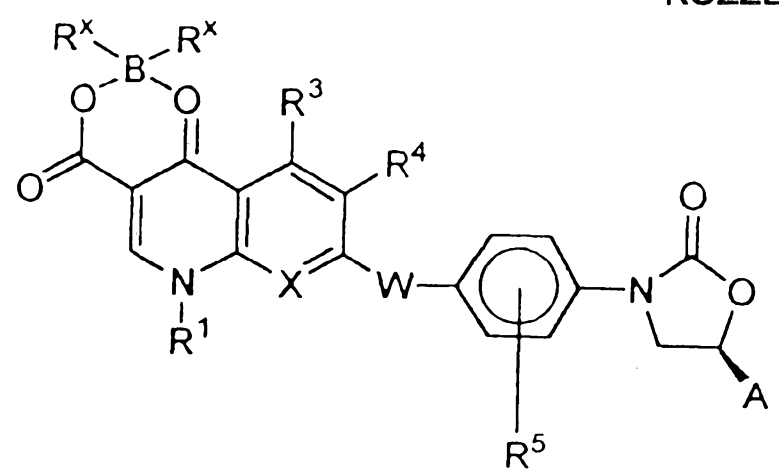
22 oldalal szappal

2004. 05. 24. PK

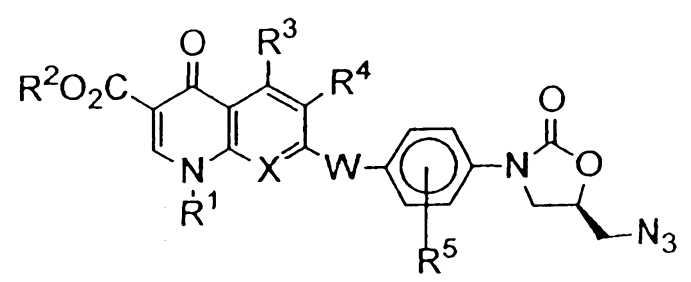
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



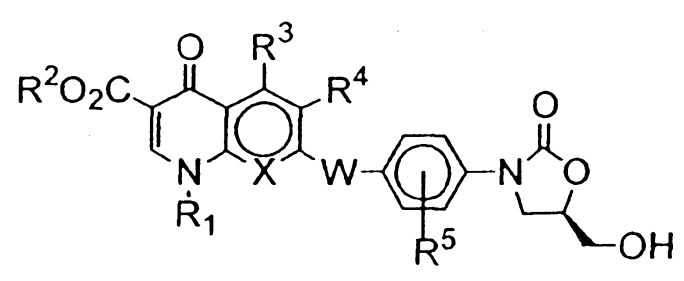
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



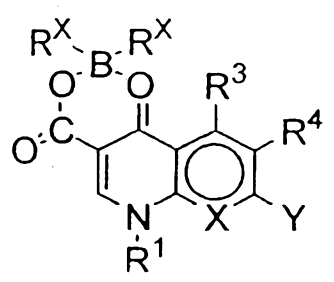
(IX)



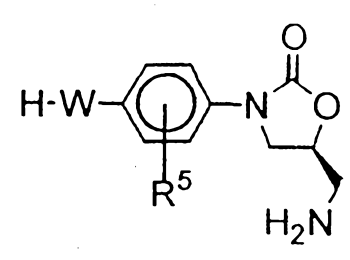
(X)



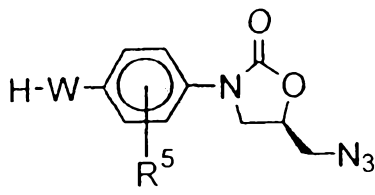
(XI)



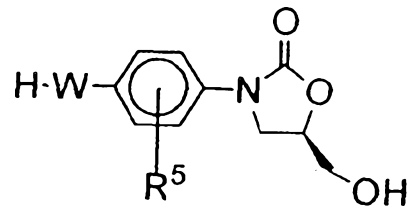
(XII)



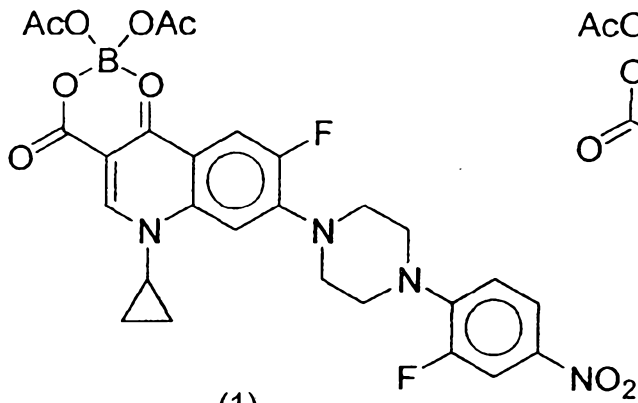
(XIII)



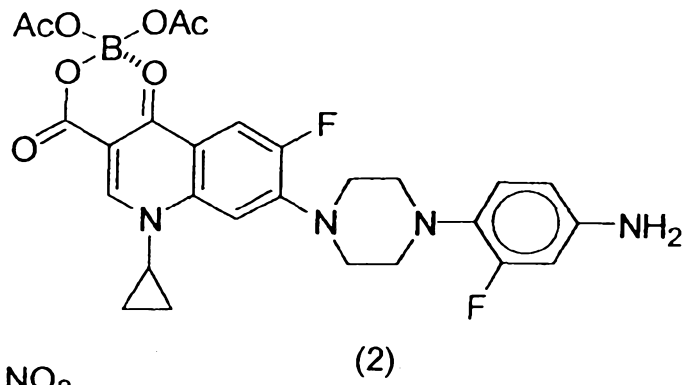
(XIV)



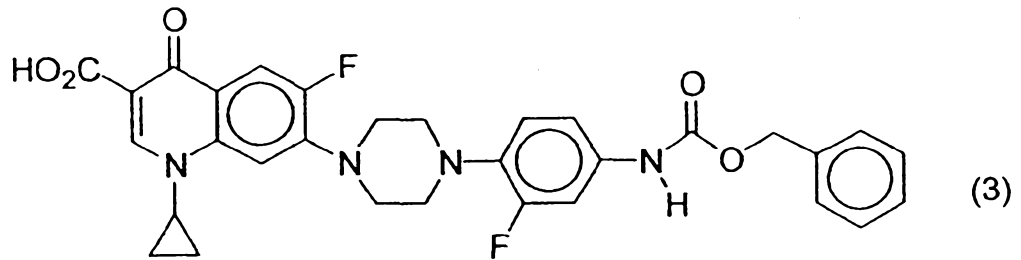
(XV)



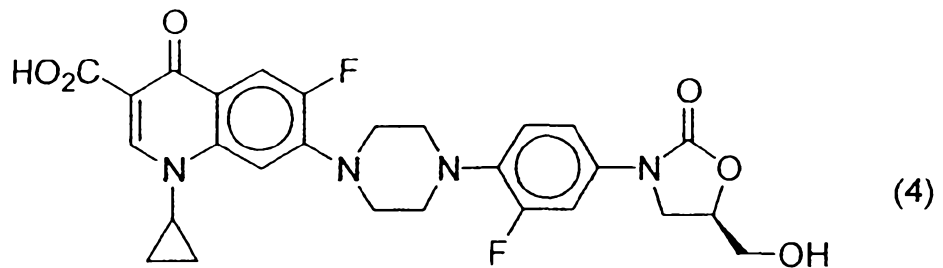
(1)



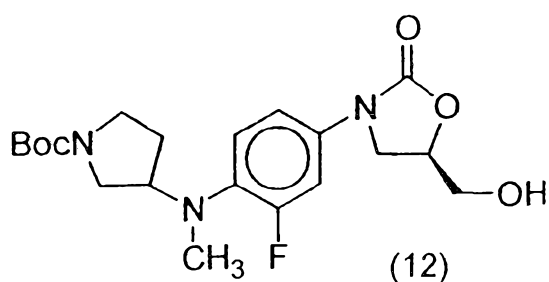
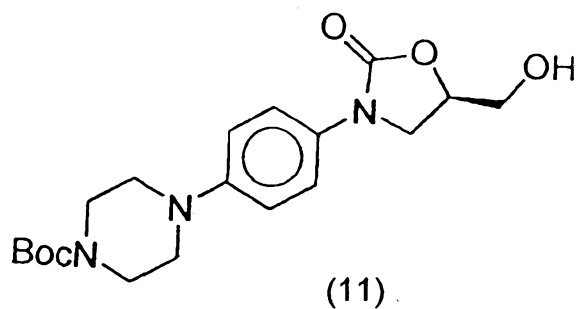
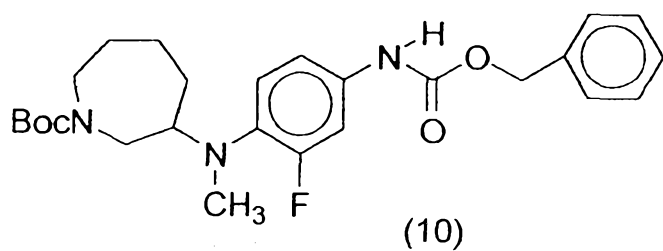
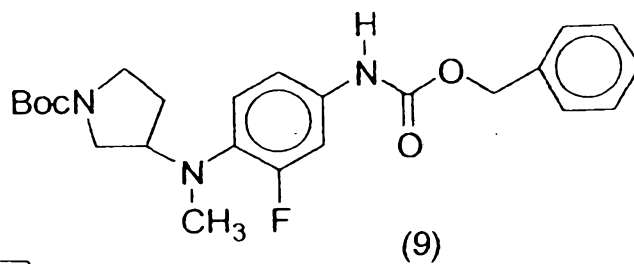
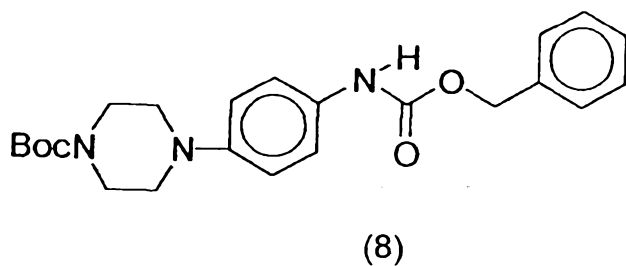
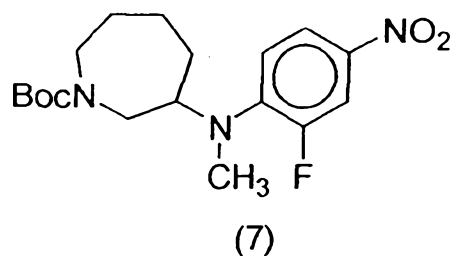
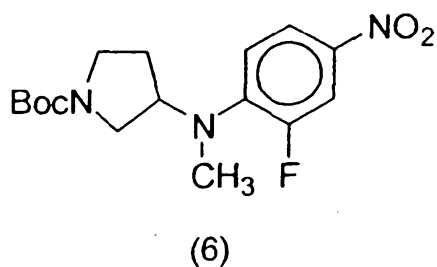
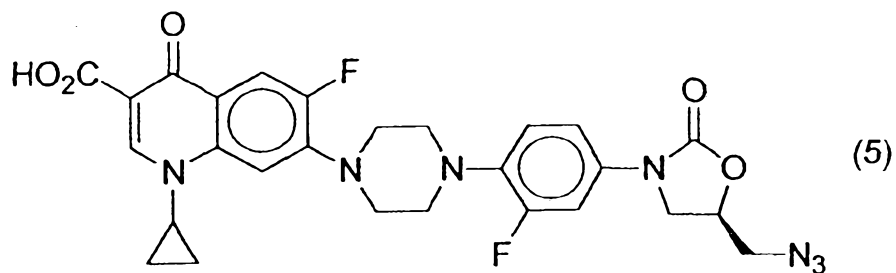
(2)

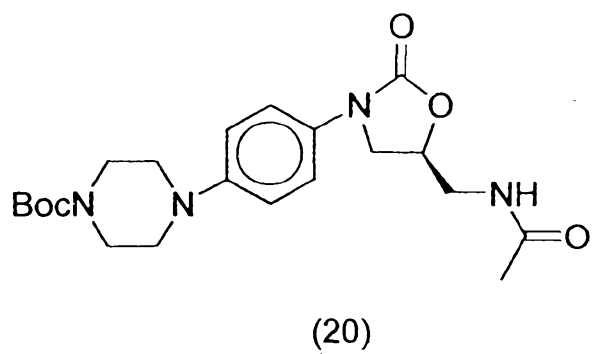
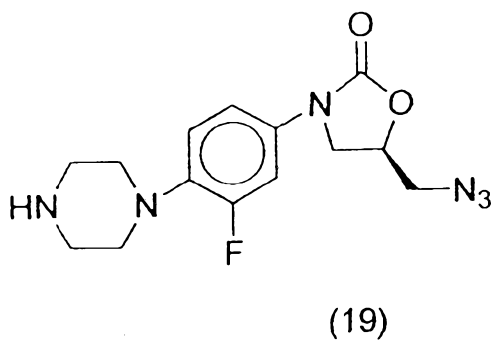
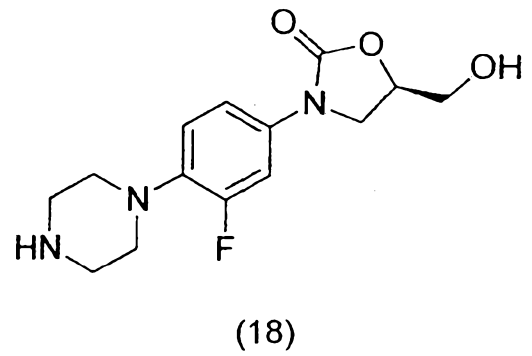
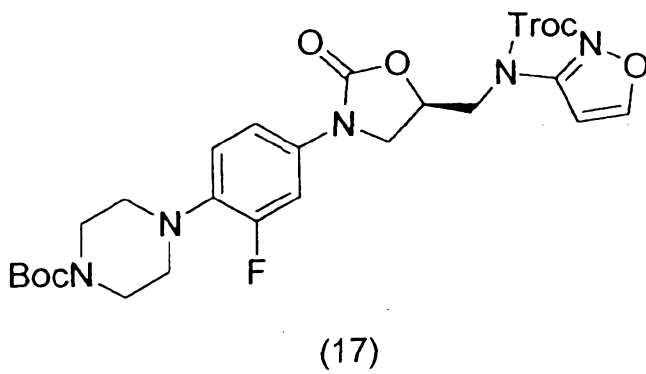
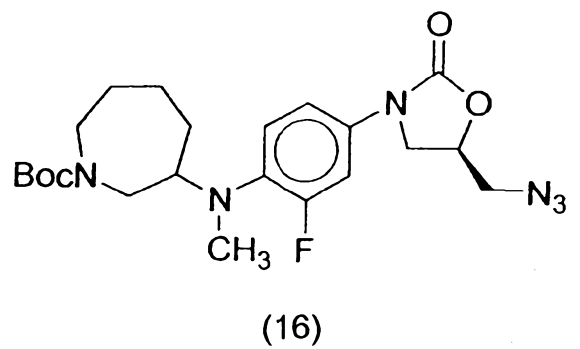
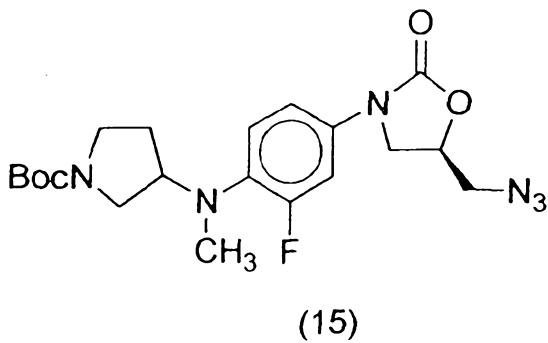
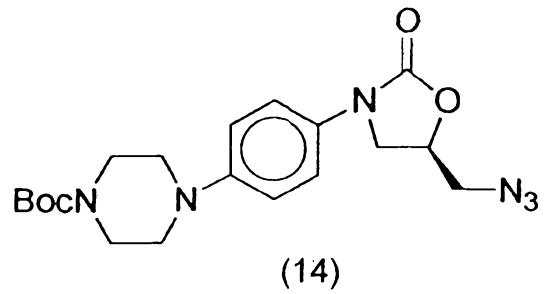
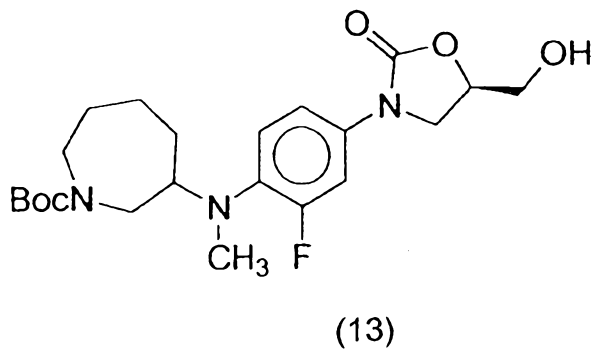


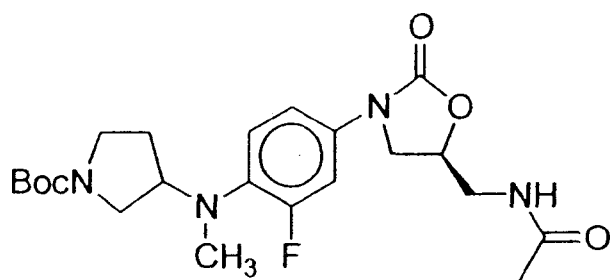
(3)



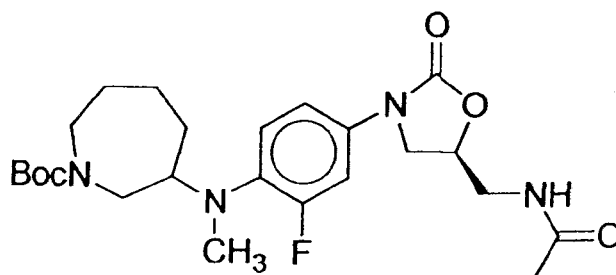
(4)



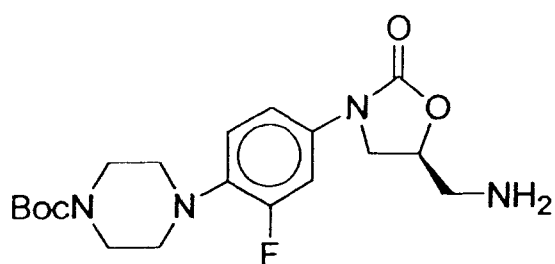




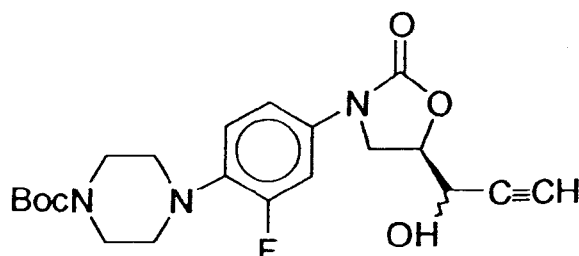
(21)



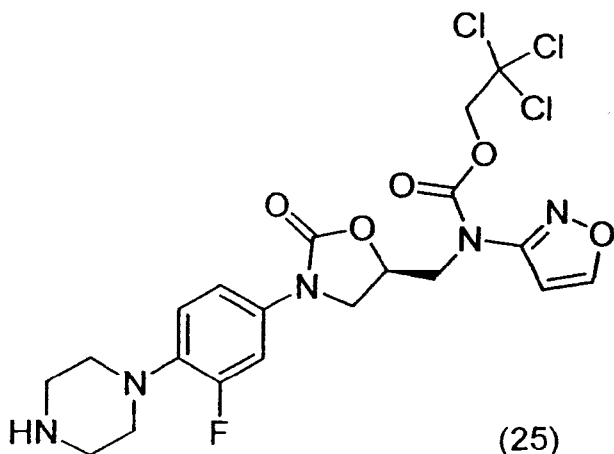
(22)



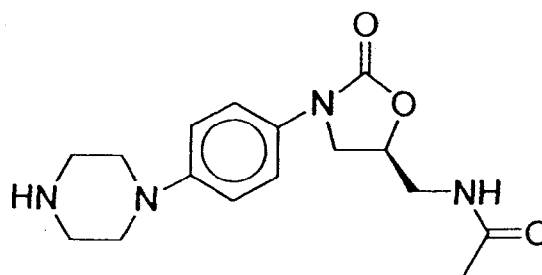
(23)



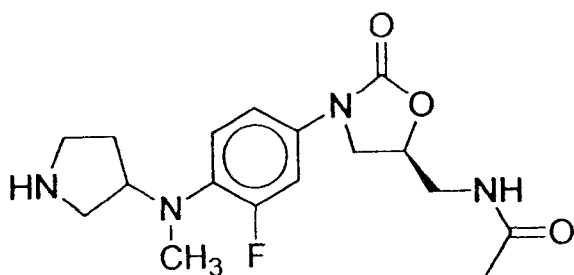
(24)



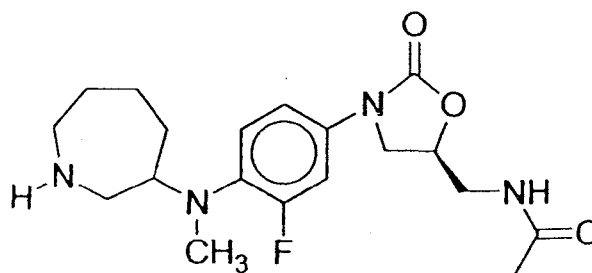
(25)



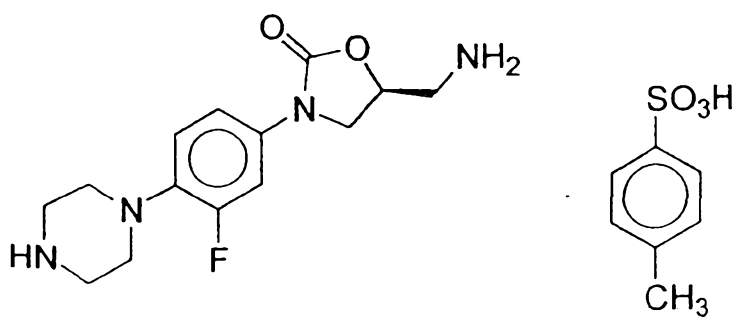
(26)



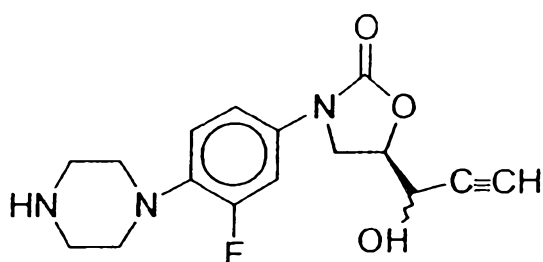
(27)



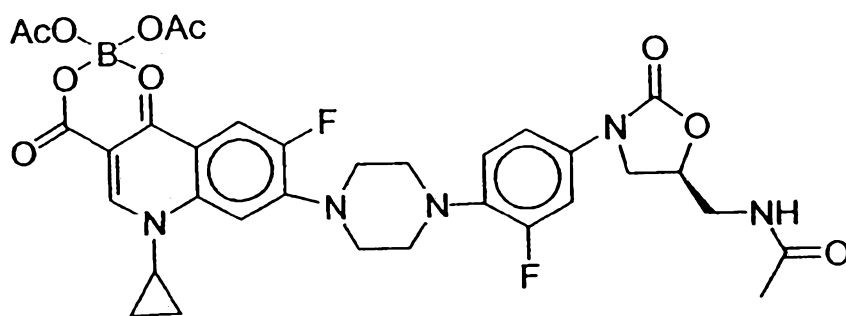
(28)



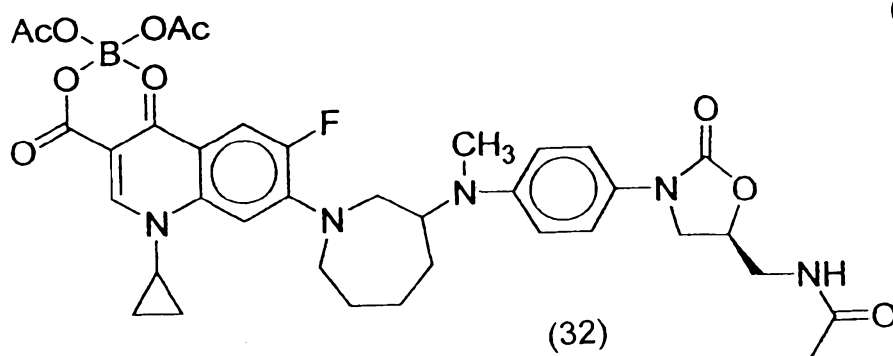
(29)



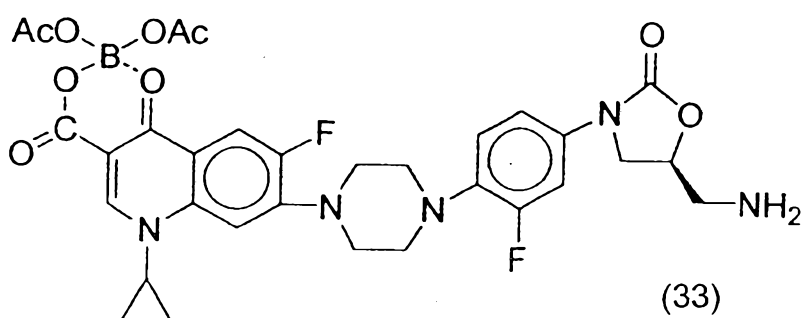
(30)



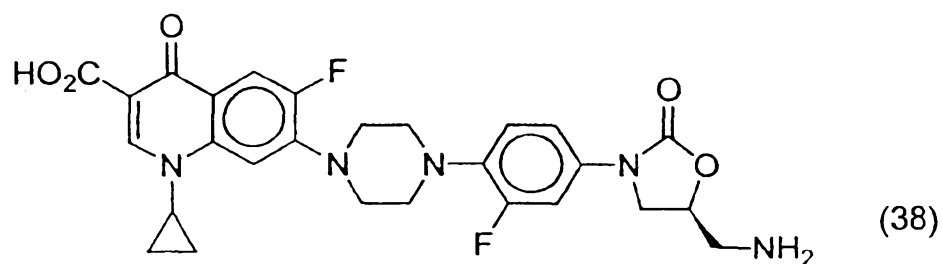
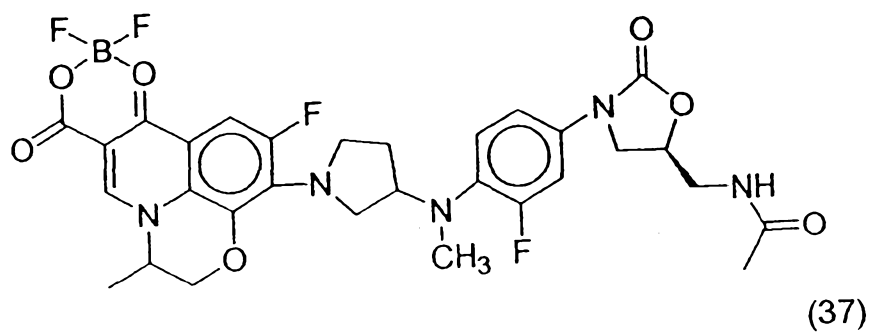
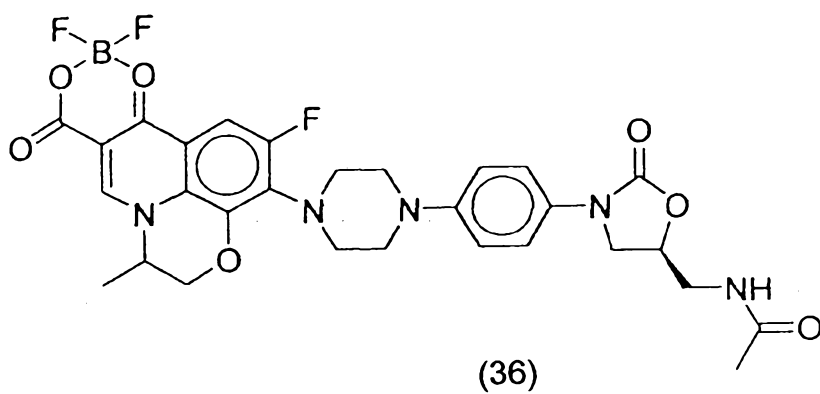
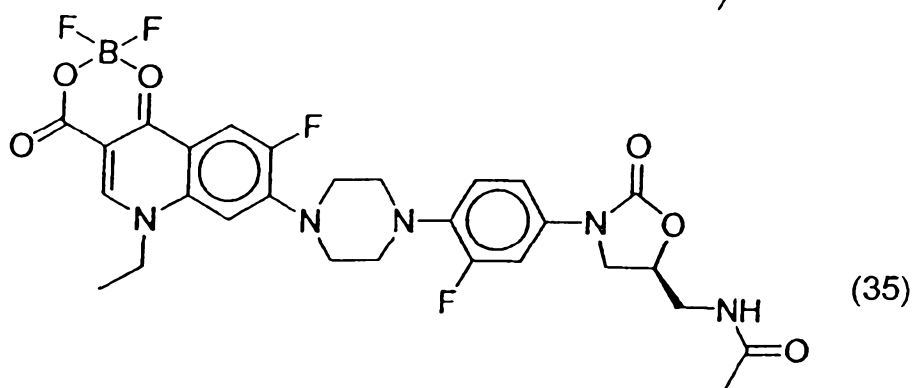
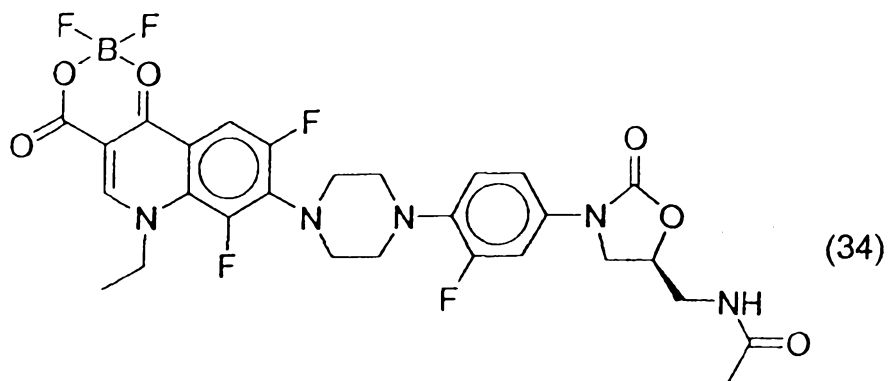
(31)

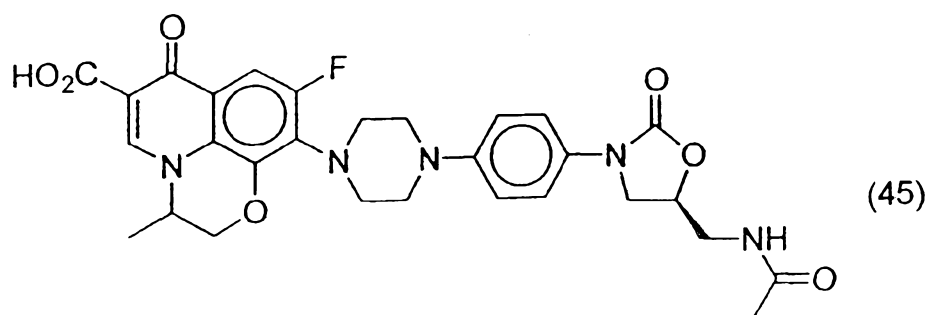
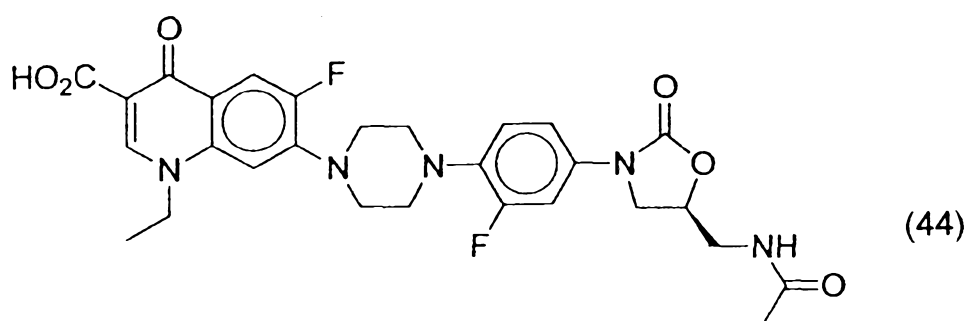
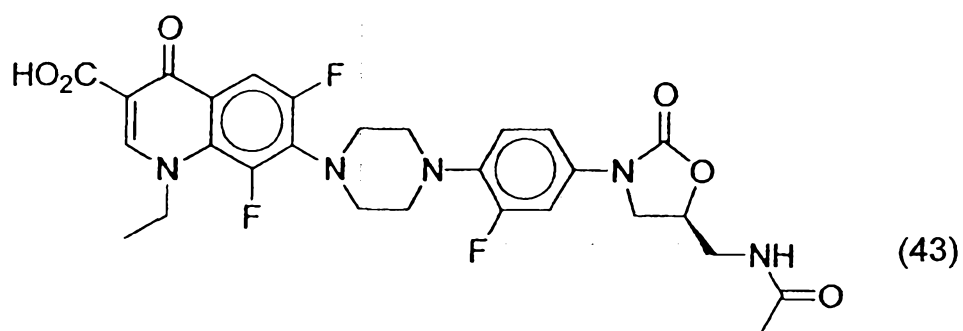
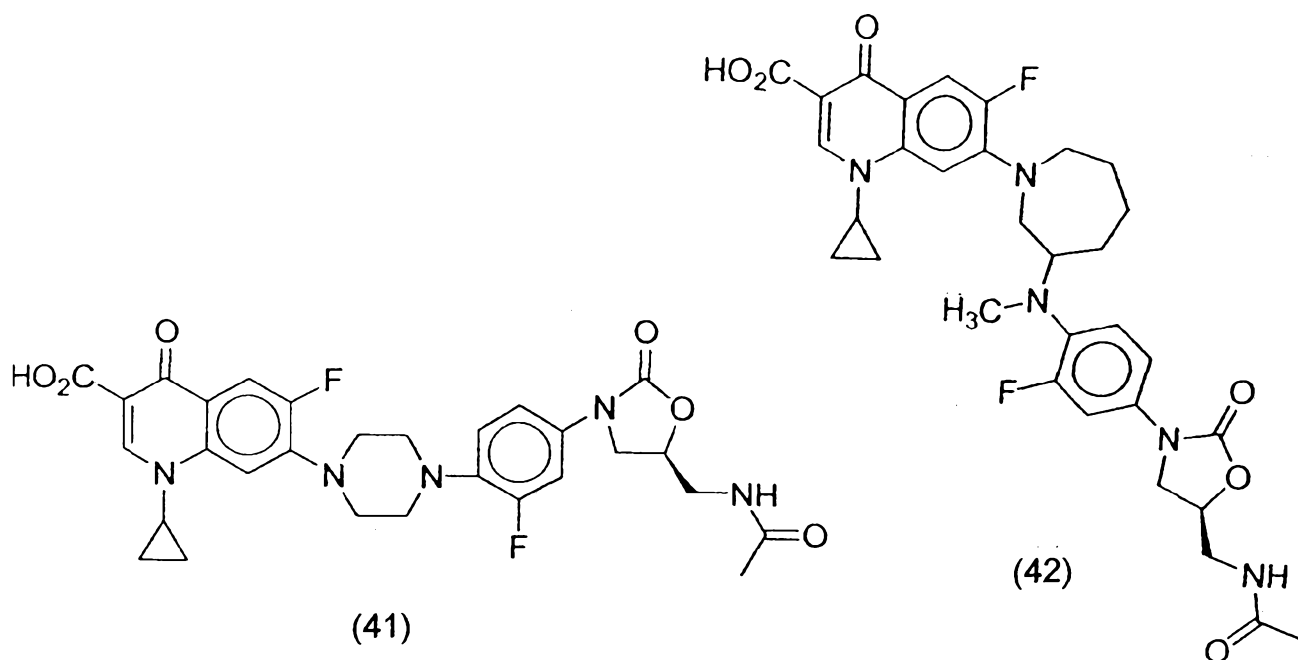


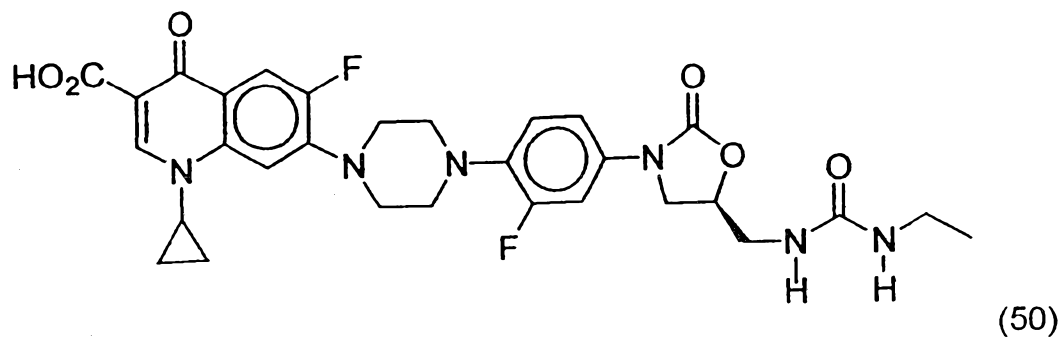
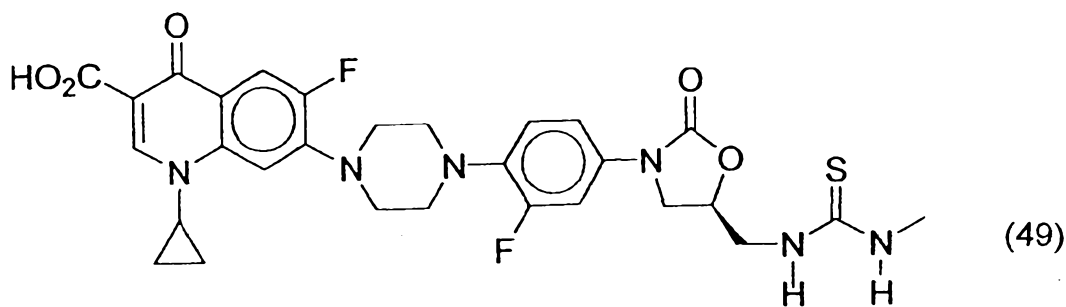
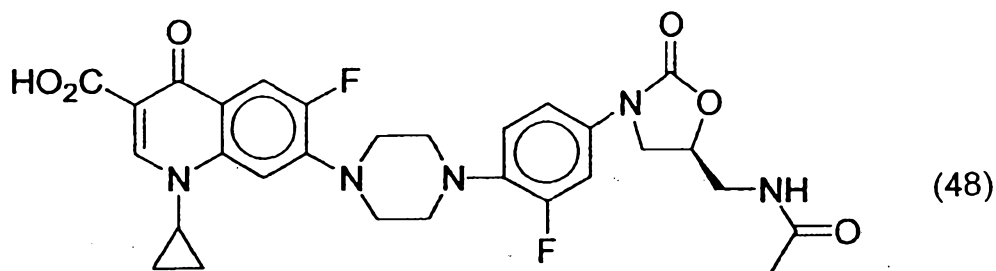
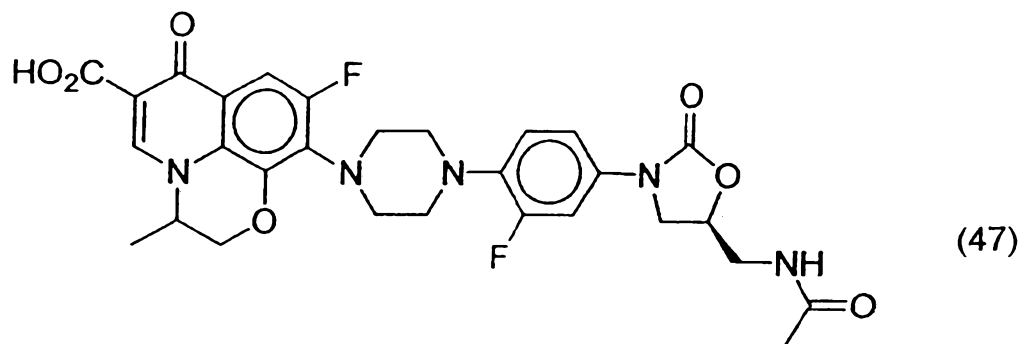
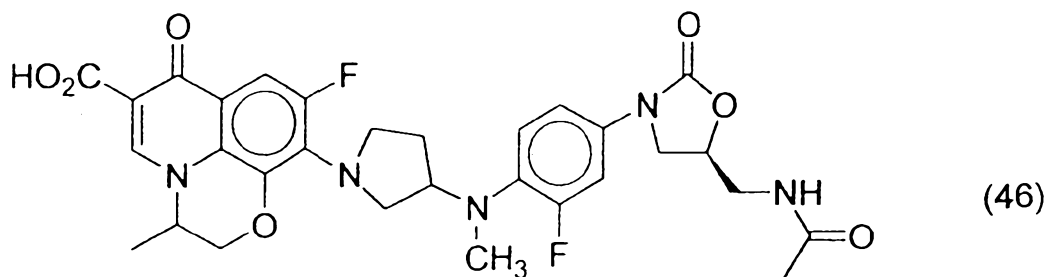
(32)

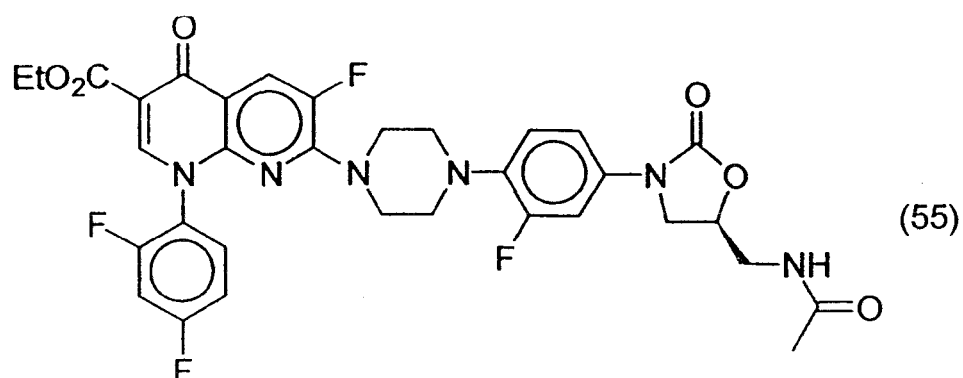
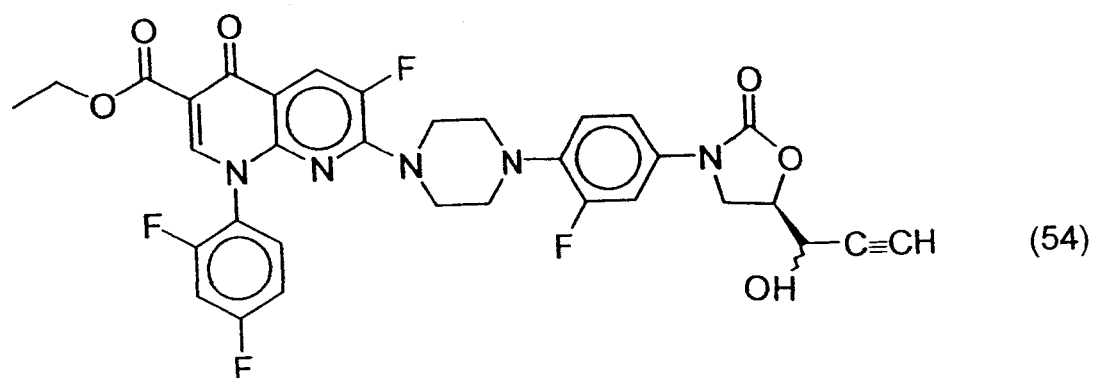
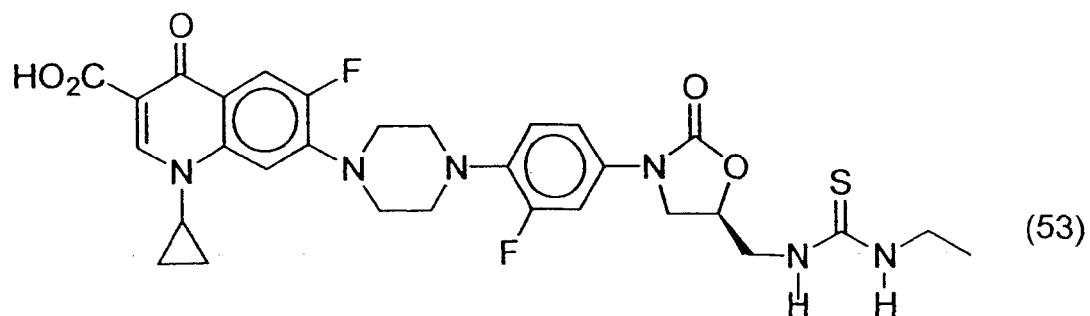
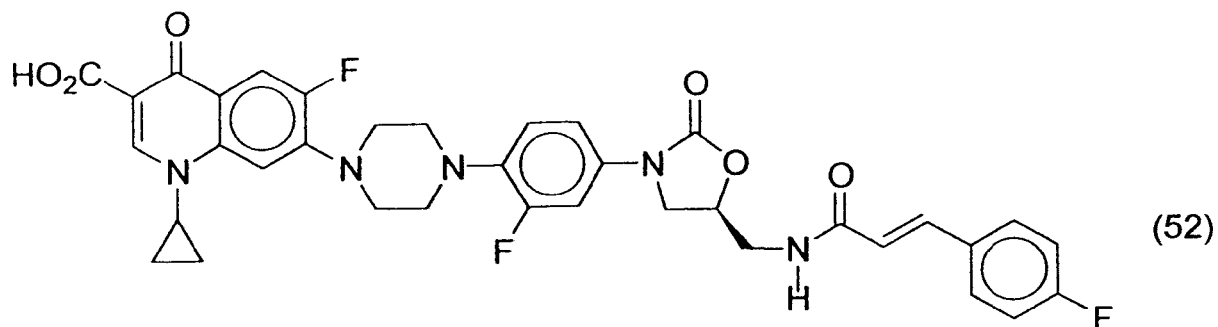
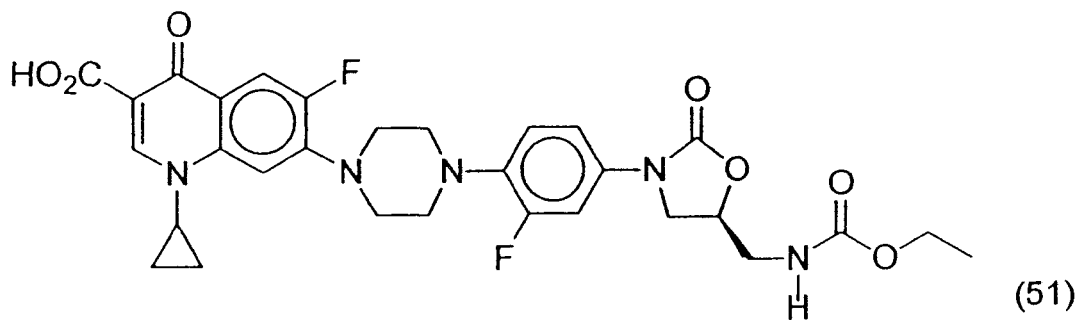


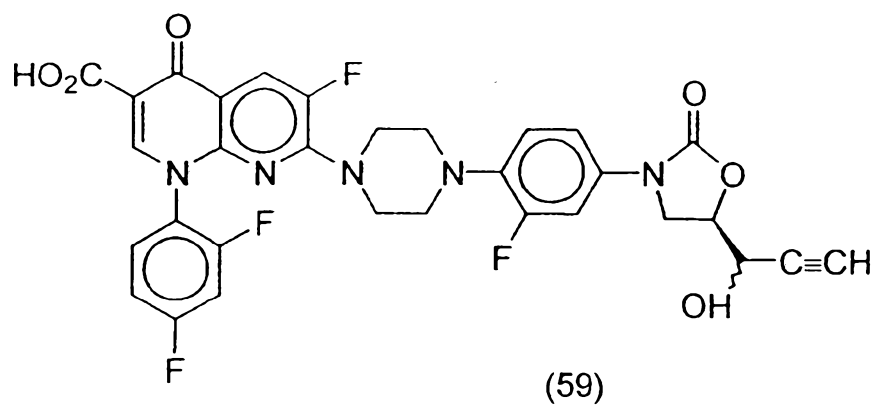
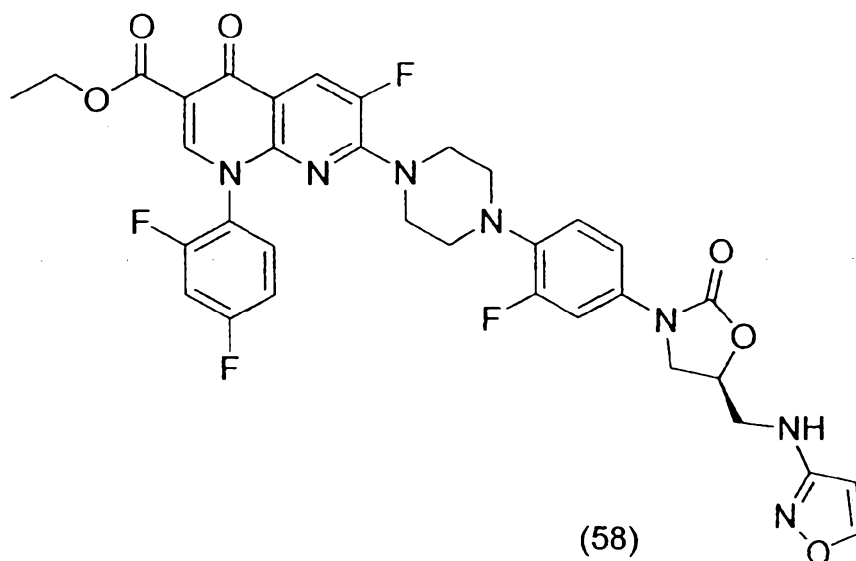
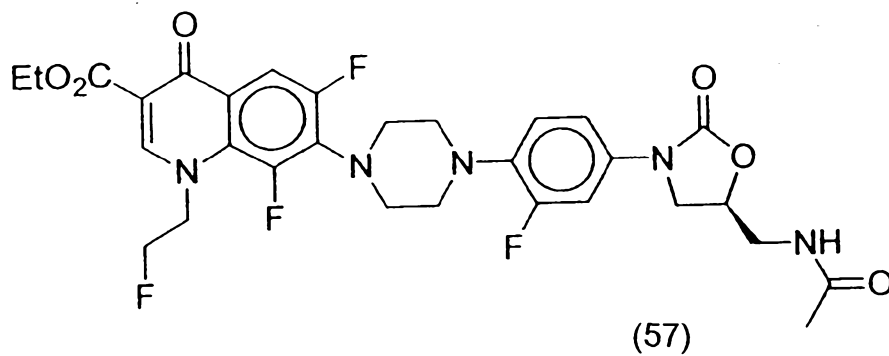
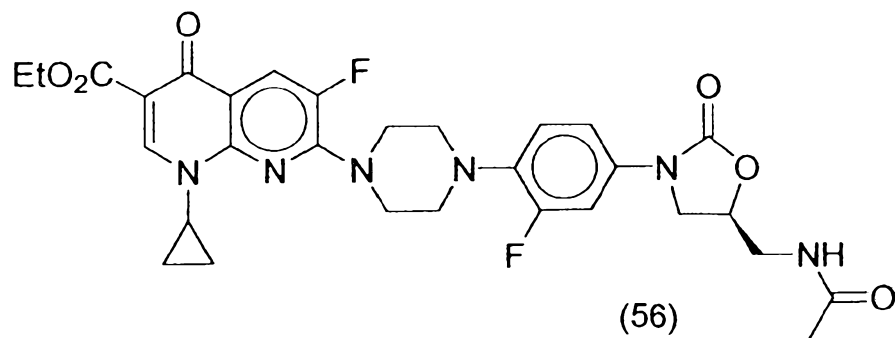
(33)

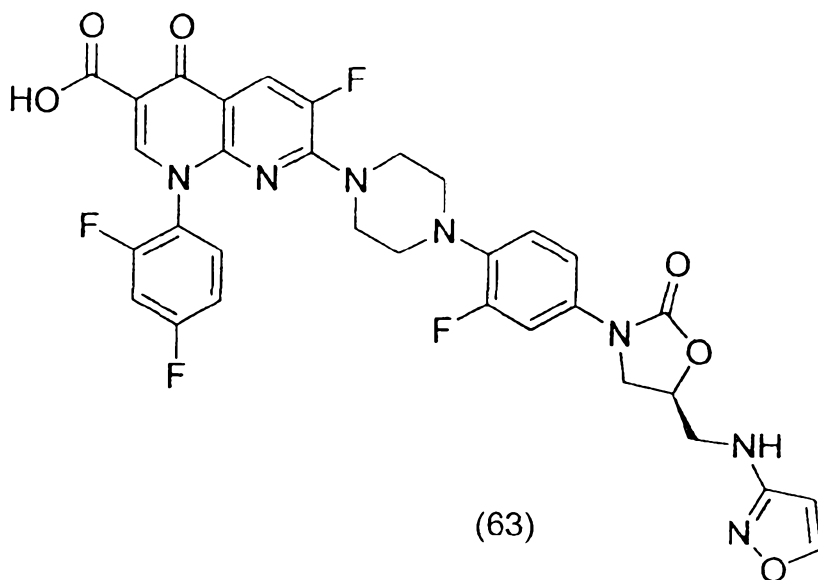
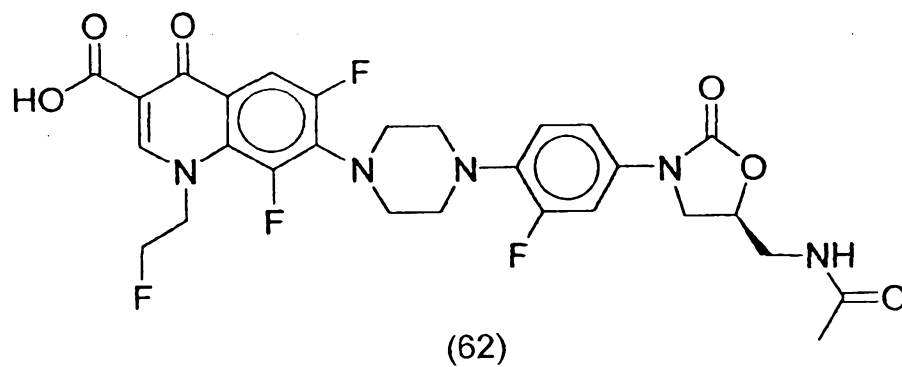
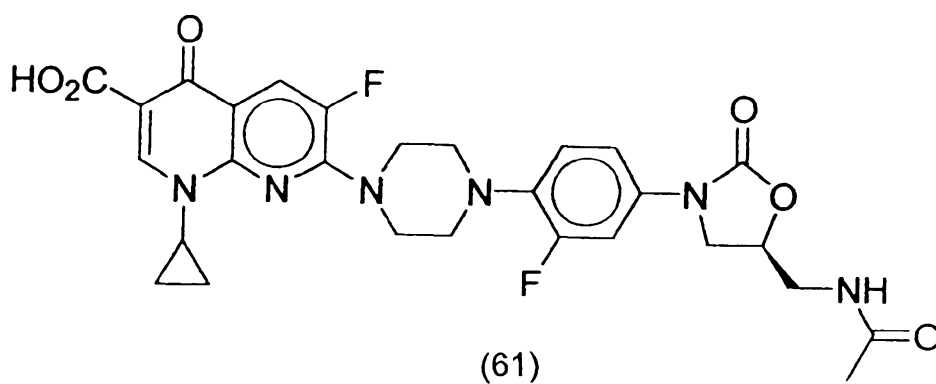
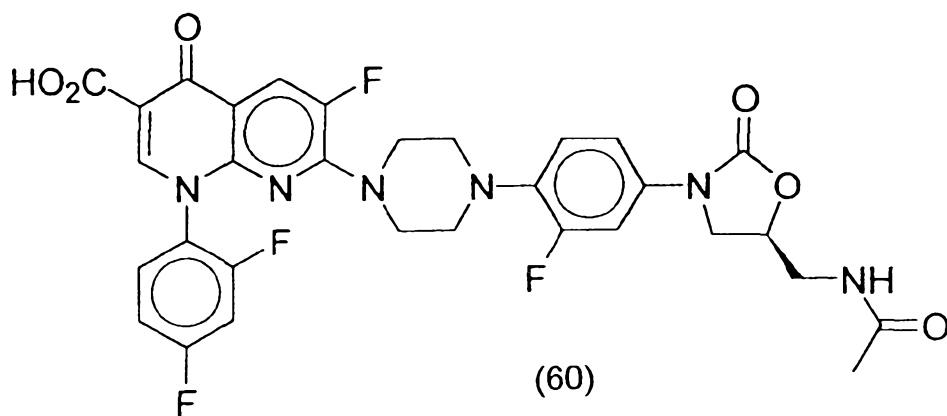


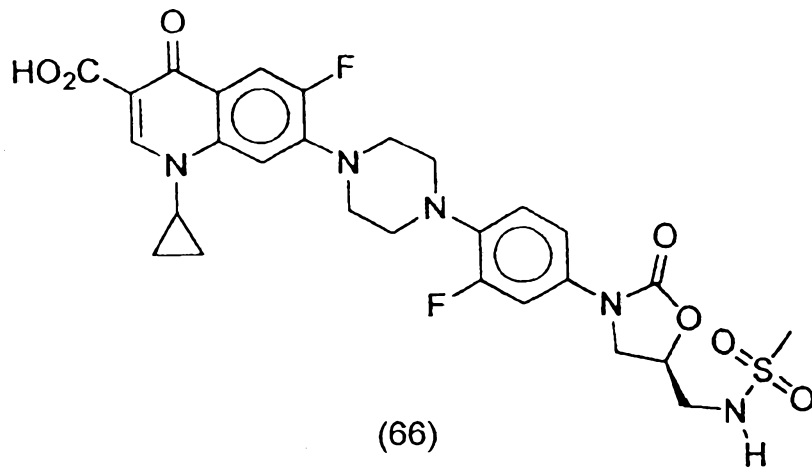
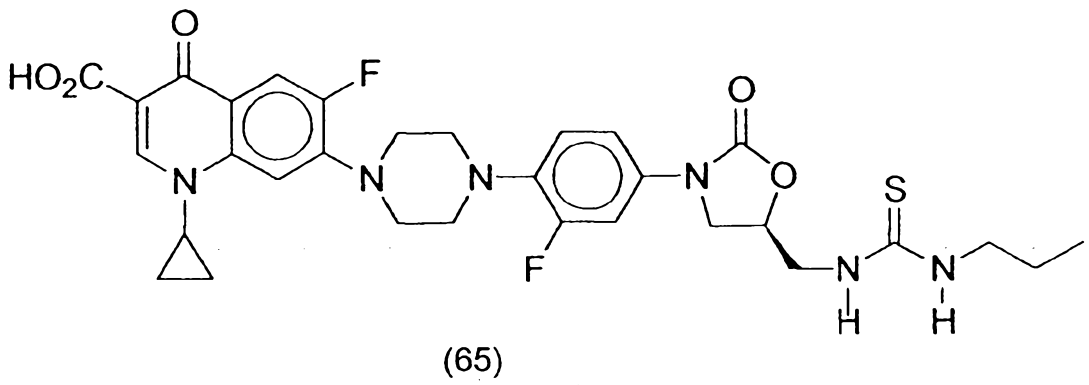
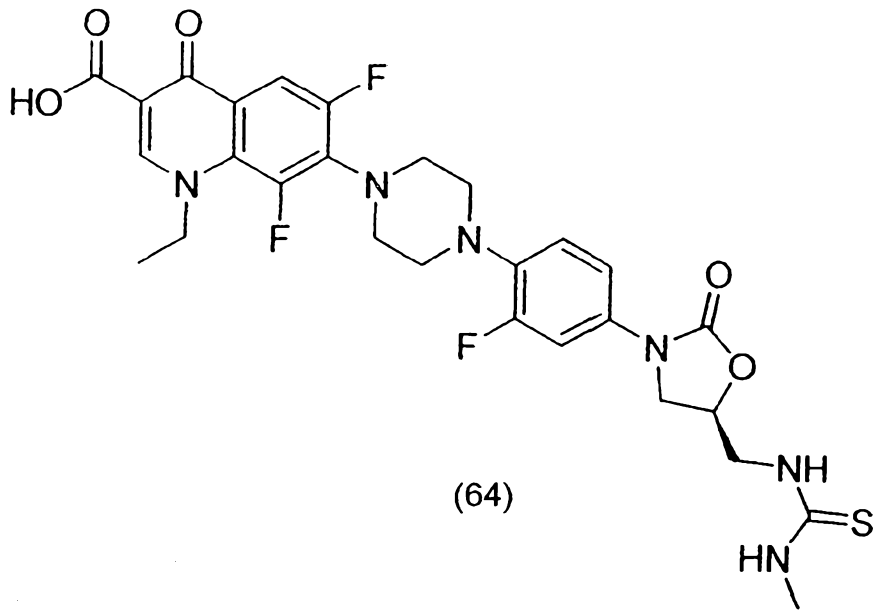


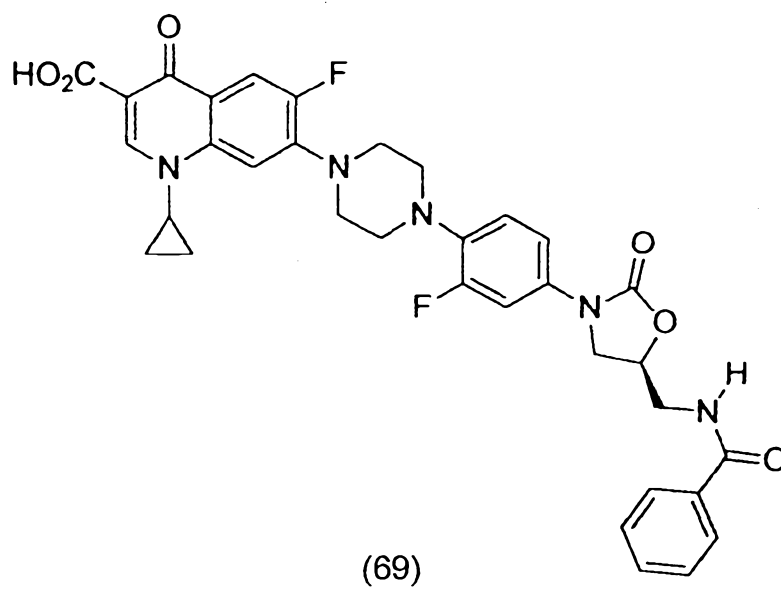
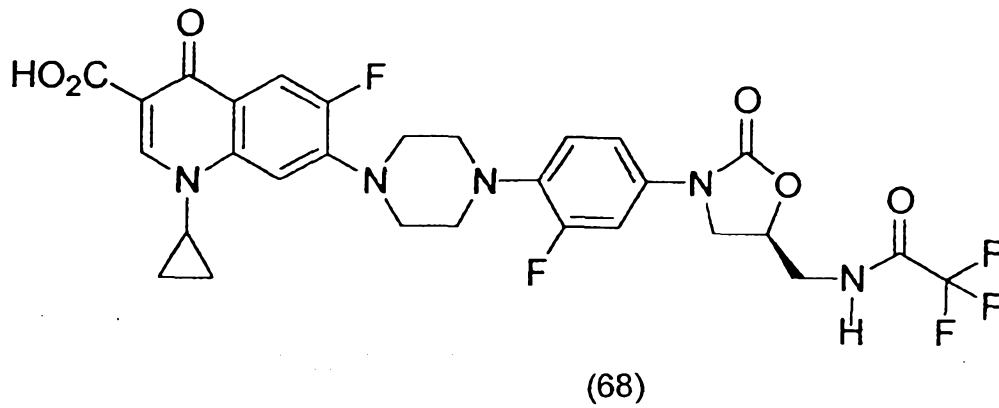
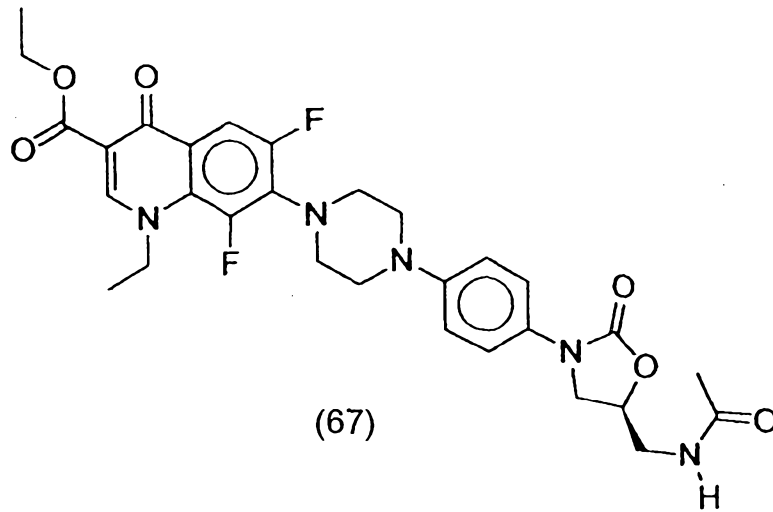


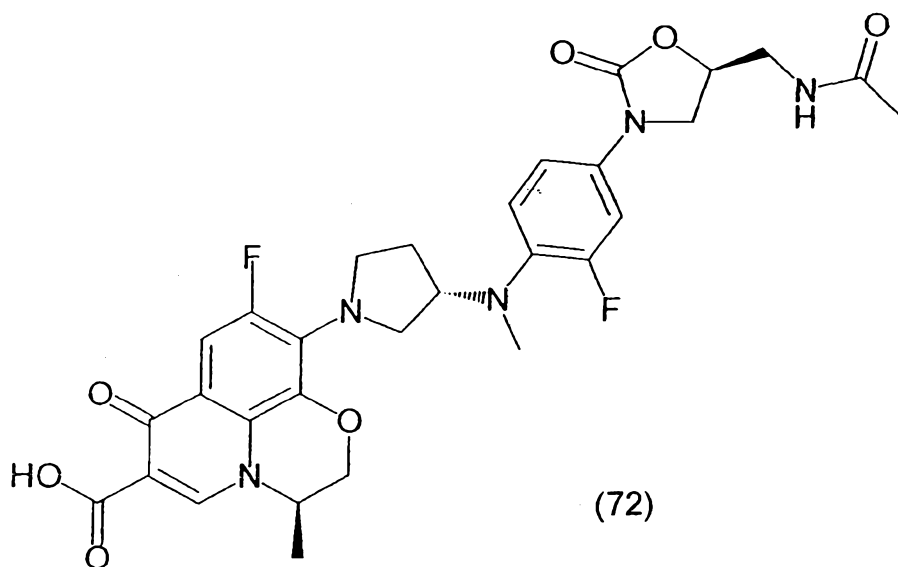
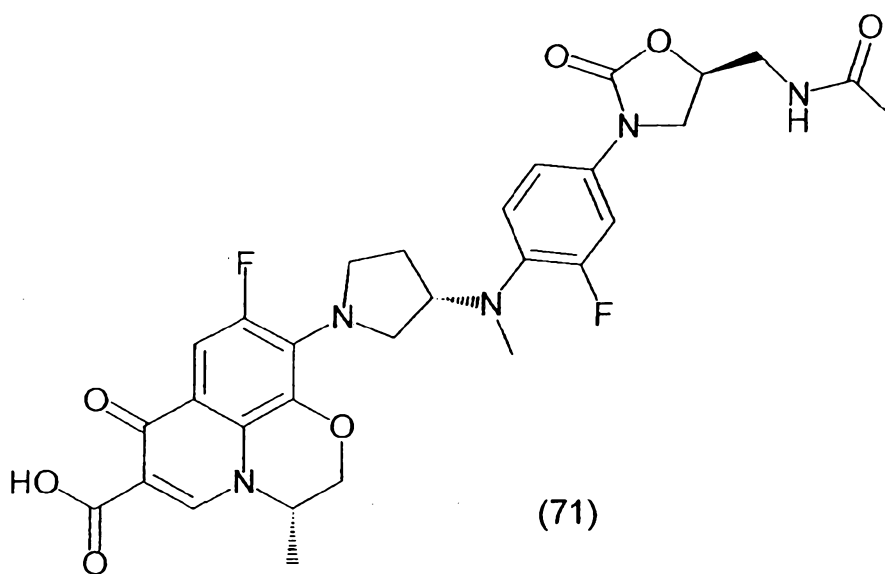
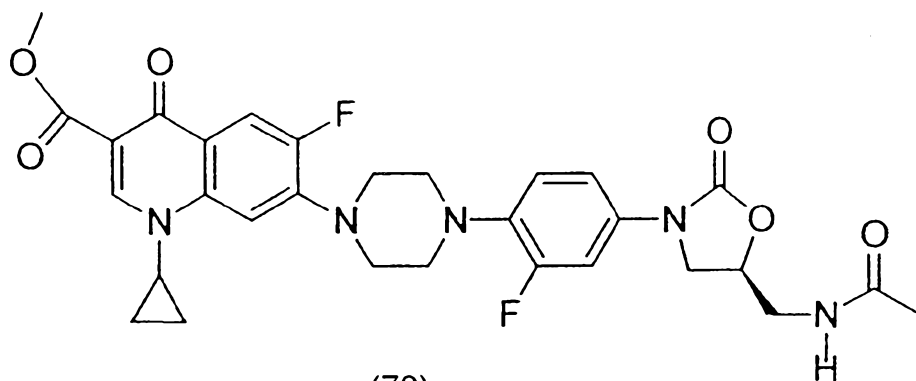


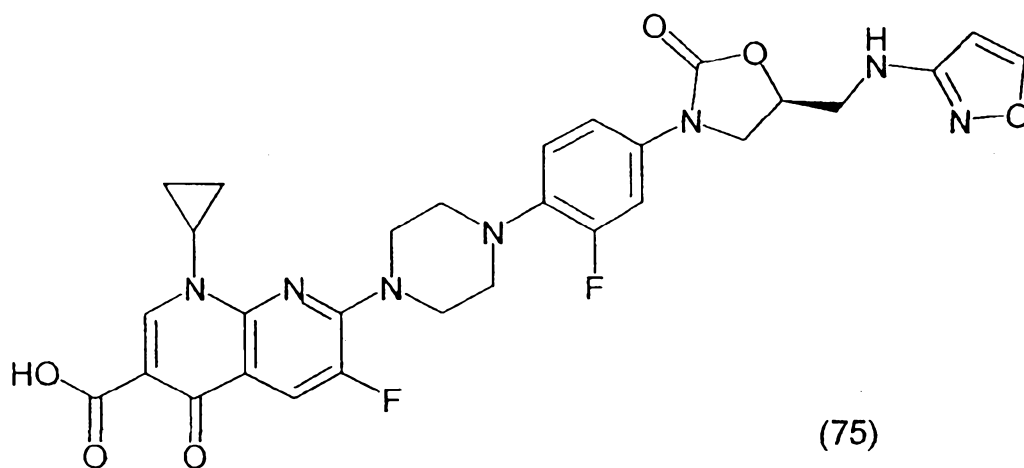
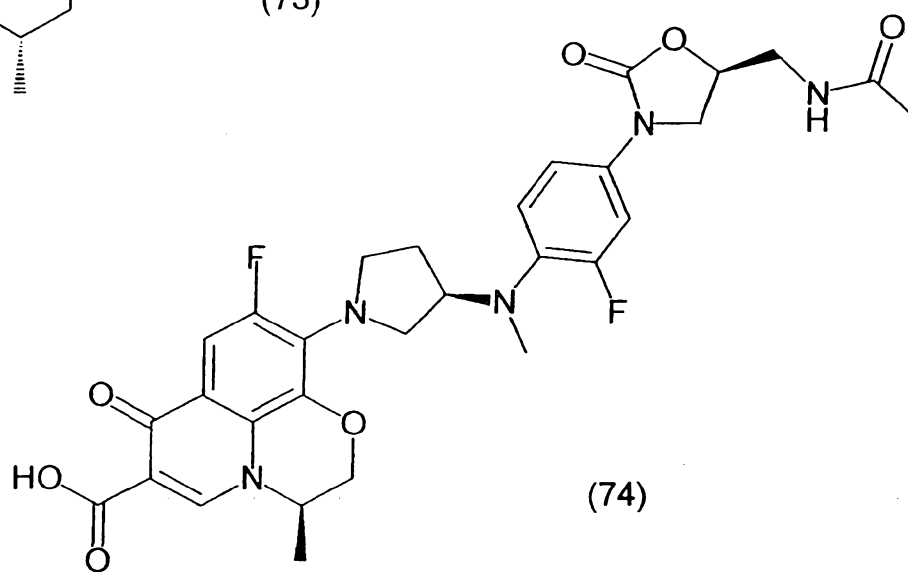
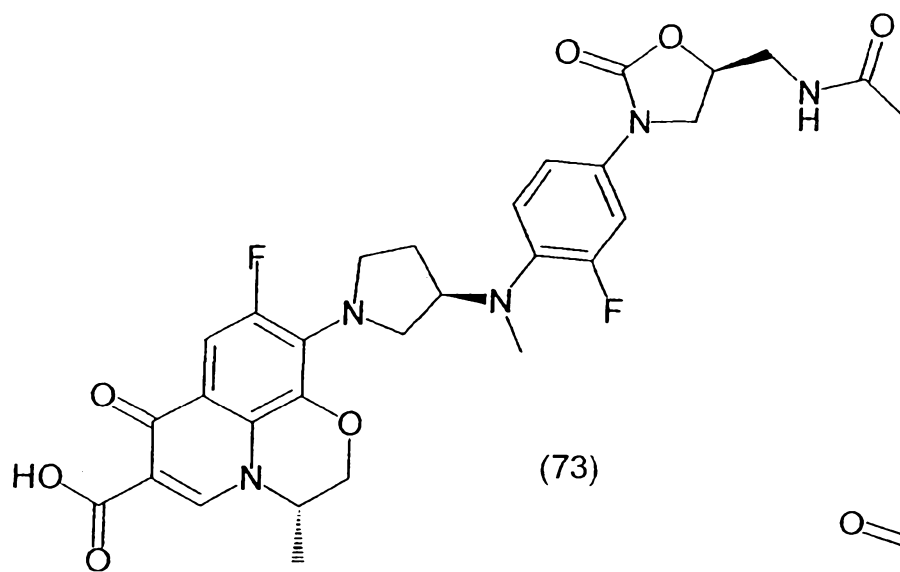


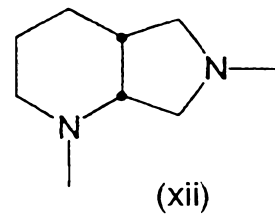
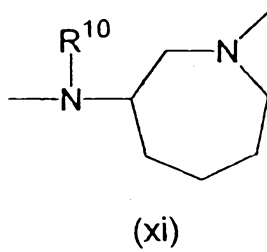
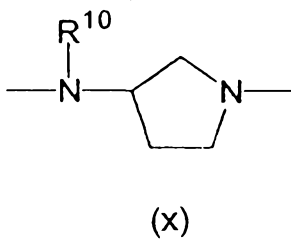
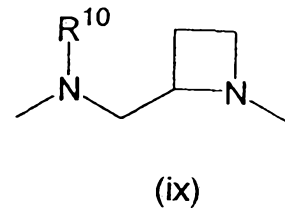
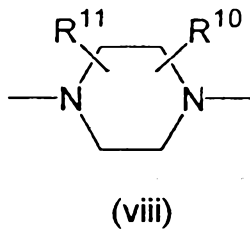
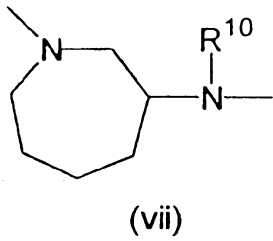
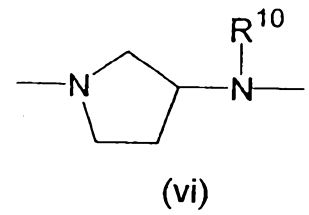
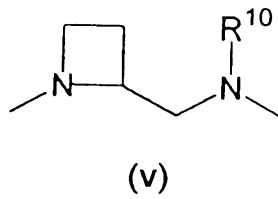
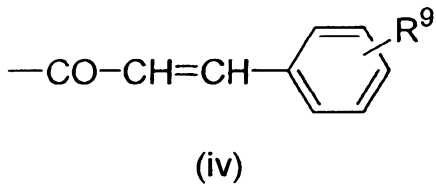
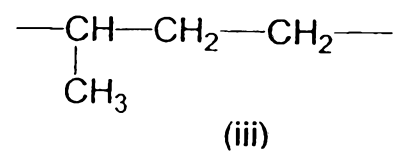
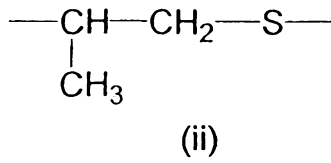
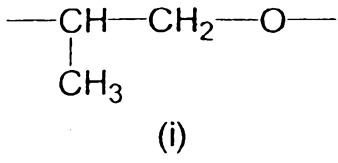




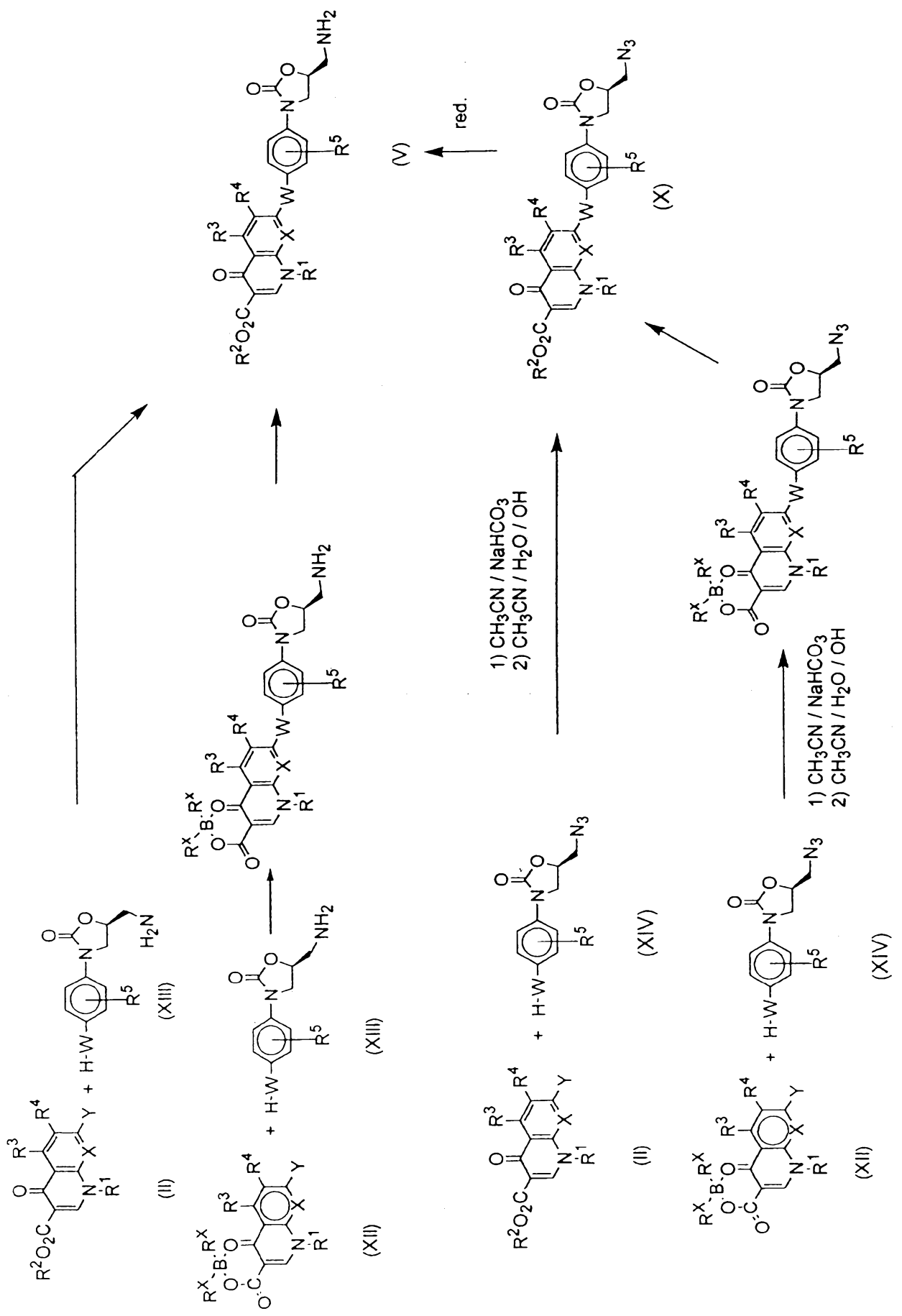




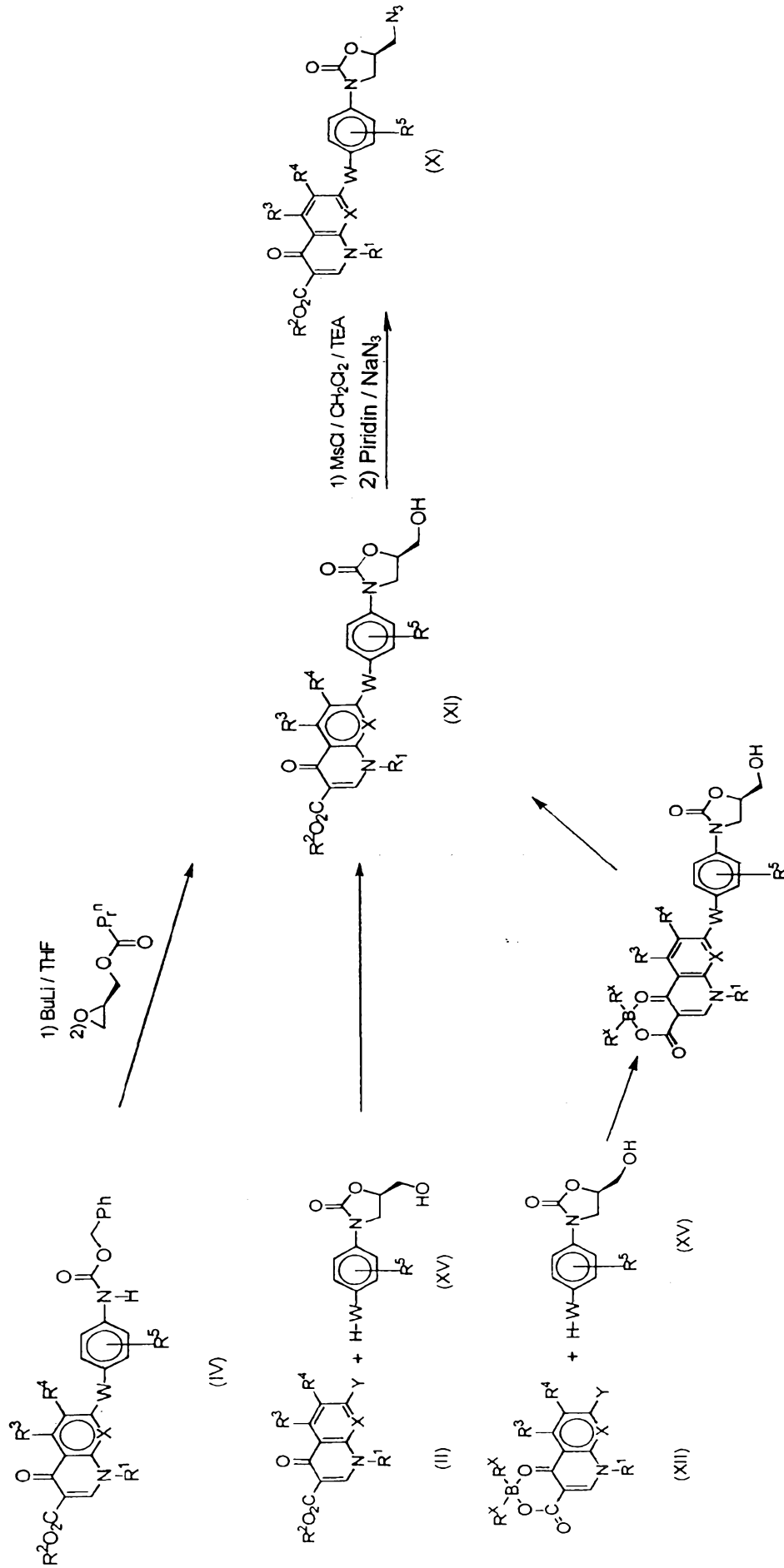




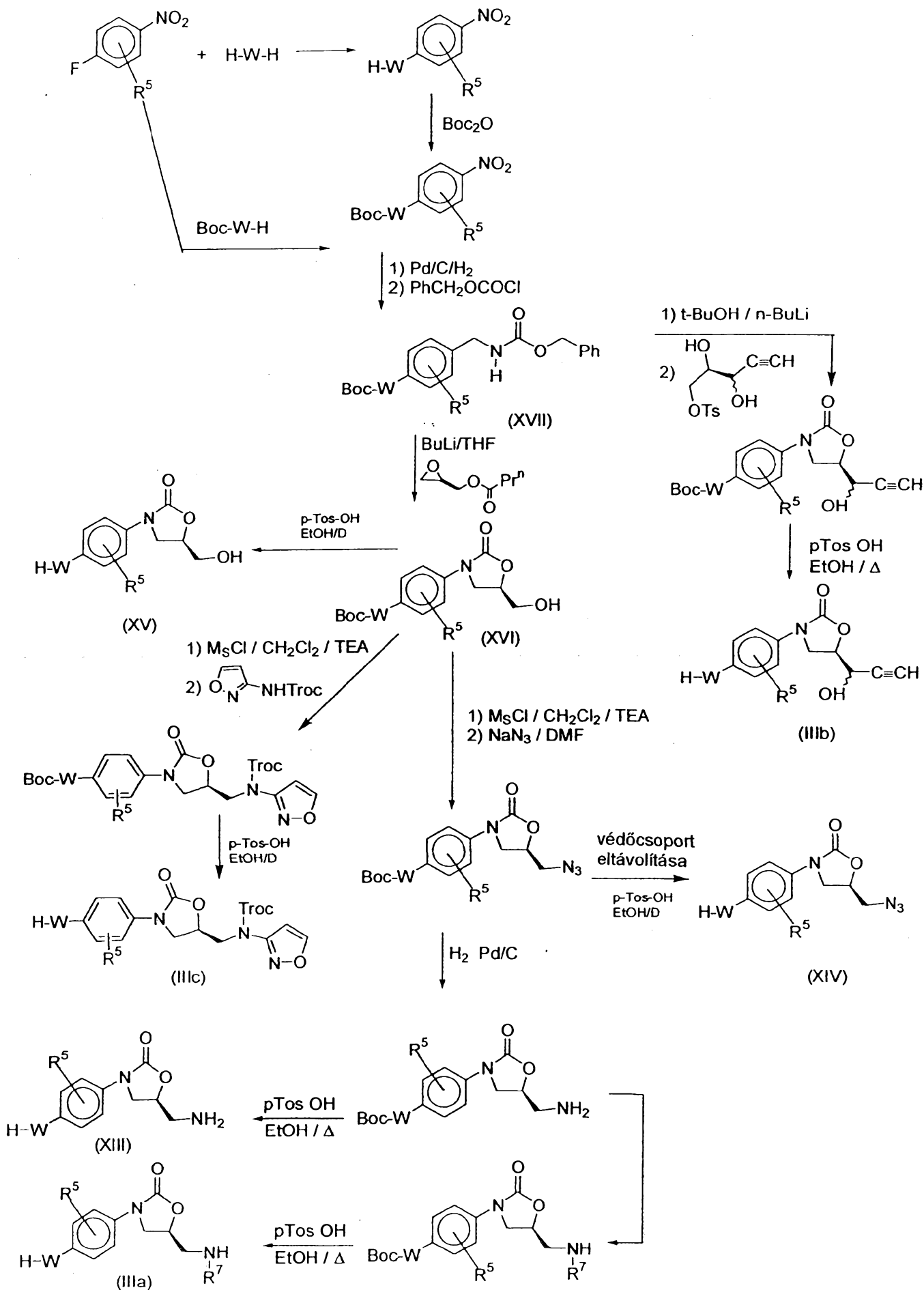
1A reakcióvázlat



1B reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

