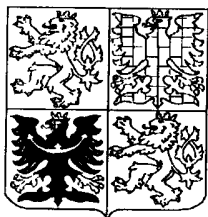


ČESKÁ  
REPUBLICA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA  
VYNÁLEZU (12)

(22) 19.07.95  
(32) 20.07.94  
(31) 94/4425612  
(33) DE  
(40) 14.02.96

(21) 1872-95

(13) A3

6(51)

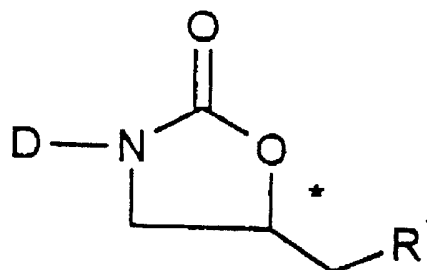
C 07 D 413/04  
C 07 D 413/14  
C 07 D 215/48  
C 07 D 213/72  
C 07 D 239/42  
C 07 D 215/38  
C 07 D 241/44  
C 07 D 237/20  
A 61 K 31/44  
A 61 K 31/47  
A 61 K 31/495  
A 61 K 31/50

(71) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

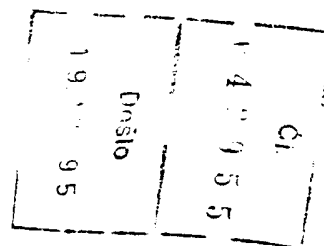
(72) Riedl Bernd Dr., Wuppertal, DE;  
Häbich Dieter Dr., Wuppertal, DE;  
Stolle Andreas Dr., Wuppertal, DE;  
Wild Hanno Dr., Orange, CT, US;  
Endermann Rainer Dr., Wuppertal, DE;  
Bremm Klaus Dieter Dr., Recklinghausen, DE;  
Kroll Hein-Peter Dr., Wuppertal, DE;  
Labischinski Harald Prof. Dr., Wuppertal, DE;  
Schaller Klaus Dr., Wuppertal, DE;  
Werling Hans-Otto Dr., Wuppertal, DE;

(54) Šestičlenné dusík obsahující  
heteroaryl-oxazolidinony, jejich použití a léčiva  
tyto látky obsahující

(57) Řešení se týká šestičlenných, dusík obsahujících heteroaryl-  
oxazolidinonů obecného vzorce I, způsobu jejich výroby a  
léčiv, obzvláště antibakteriálních na jejich bázi.



(I)



**Šestičlenné dusík obsahující heteroaryl-oxazolidinony,  
jejich použití a léčiva tyto látky obsahující**

Oblast techniky

Vynález se týká šestičlenných, dusík obsahujících heteroaryl-oxazolidinonů, způsobu jejich výroby a jejich použití jako léčiv, obzvláště jako antibakteriálních léčiv.

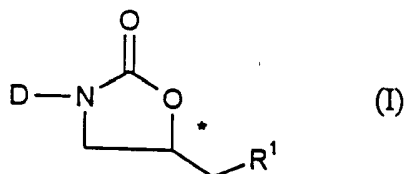
Dosavadní stav techniky

Z publikací US 5 254 577 , US 4 705 799 , EP 311 090, US 4 801 600 , US 4 921 869 , US 4 965 268 , EP 312 000 a C.H. Park a kol., J. Med. Chem. 35, 1156 (1962) jsou známé N-aryloxazolidinony s antibakteriálními účinky.

Kromě toho jsou zahrnuty sloučeniny obecného vzorce I (D = pyridyl a  $R^1$  = hydroxy) v obecném vzorci meziprojektu v PCT WO 93/22298 , přičemž zde není uveden ani konkrétní zástupce této látky, ani farmakologický účinek.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou šestičlenné, dusík obsahující heteroaryl-oxazolidinony obecného vzorce I



ve kterém

$R^1$  značí azidoskupinu, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce  $-OR^2$ ,  $O-SO_2R^3$  nebo  $-NR^4R^5$ ,

příčemž

$R^2$  značí přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo ochrannou skupinu hydroxyskupiny,

$R^3$  značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy a

$R^4$  a  $R^5$  jsou stejné nebo různé a značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo ochrannou skupinu aminoskupiny,

nebo

$R^4$  nebo  $R^5$  značí skupinu vzorce  $-CO-R^6$ ,

příčemž

$R^6$  značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými ato-

my, fenylovou skupinu nebo vodíkový atom,  
D značí přes uhlíkový atom přímo vázaný šestičlenný heterocyklus s alespoň jedním dusíkovým atomem, nebo přes uhlíkový atom přímo vázaný šestičlenný bicyklický nebo tricyklický aromatický zbytek s alespoň jedním dusík obsahujícím kruhem, nebo  $\beta$ -karbolin-3-yl, nebo přes šestičlenný kruh přímo vázanou indolizinylovou skupinu, přičemž cykleny jsou popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituované karboxyskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxykupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, alkylthioskupinou nebo acylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy, která sama může být substituována hydroxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxykupinou nebo acylovou skupinou s až 5 uhlíkovými atomy, nebo skupinou vzorce  $-NR^7R^8$ ,  
přičemž

$R^7$  a  $R^8$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, formylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo acylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,  
nebo společně s dusíkovým atomem tvoří pětičlenný až šestičlenný nasycený heterocyklus s případně dalším heteroatomem ze skupiny zahrnující dusík, síru a/nebo kyslík, který sám popřípadě může být substituován na dalším dusíkovém atomu fenylovou skupinou, pyrimidylovou skupinou nebo

přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo acylovou skupinou se vždy až 3 uhlíkovými atomy,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované skupinou vzorce  $-NR^7R^8$ ,

příčemž

$R^7$  a  $R^8$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované alkenylfenylovou skupinou se 2 až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinou nebo pětičlenným nebo šestičlenným nasyceným nebo nenasyčeným heterocyklem s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík, které samy jsou popřípadě substituované skupinou vzorce  $-CO-NR^9R^{10}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}-SO_2-R^{14}$ ,  $R^{15}R^{16}N-SO_2-$ ,  $R^{17}-S(O)_a-$ ,  $R^{18}-N=CH-$  nebo  $-CH(OH)-SO_3R^{20}$ ,

příčemž

a značí číslo 0, 1 nebo 2,

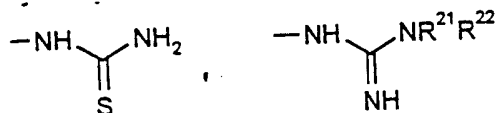
$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$  a  $R^{16}$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, tolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

$R^{11}$  a  $R^{12}$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé,

$R^{14}$  a  $R^{17}$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^3$  a jsou s ním stejné nebo

různé,

R<sup>18</sup> značí hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu nebo zbytek vzorce -NH-CO-NH<sub>2</sub>,

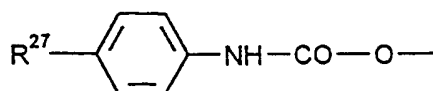


příčemž

R<sup>21</sup> a R<sup>22</sup> jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebop přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná fenylovou skupinou nebo pyridylovou skupinou a

R<sup>20</sup> značí vodíkový atom nebo sodný iont,

a/nebo jsou samy popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované karboxyskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, fenylovou skupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkylthio nebo acylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou, azidoskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo acylovou skupinou s až 5 uhlíkovými atomy nebo skupinou vzorce -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>-S-, R<sup>26</sup>-SO<sub>2</sub>O- nebo



příčemž

R<sup>23</sup> a R<sup>24</sup> mají význam uvedený výše pro R<sup>7</sup> a R<sup>8</sup> a

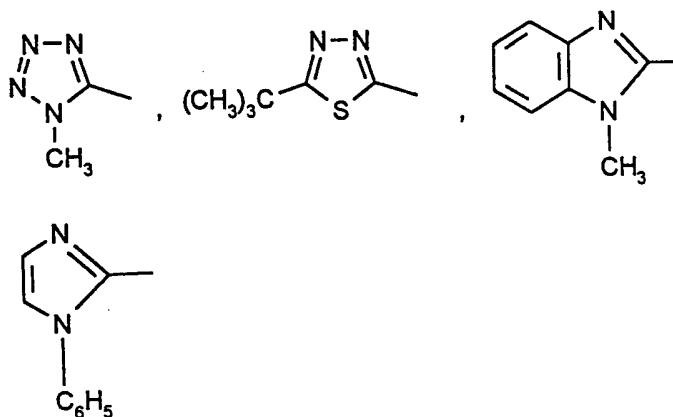
jsou s nimi stejné nebo různé, nebo značí zbytek vzorce  $-P(O)(OR^{28})(OR^{29})$  nebo  $R^{30}-SO_2-$ ,

příčemž

$R^{28}$  a  $R^{29}$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy a

$R^{30}$  značí methylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo tolylovou skupinu,

$R^{25}$  značí zbytek vzorce

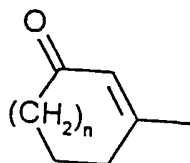


$R^{26}$  značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy a

$R^{27}$  značí přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo karboxylovou skupinu ,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované zbytkem vzorce



přičemž

n značí číslo 0 , 1 nebo 2 ,

a jejich soli a N-oxidy.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou existovat ve stereoisomerních formách, které se vyskytují buď jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery) , nebo ne jako obraz a zrcadlový obraz (diastereomery) . Vynález se týká jak enantiomerů, tak také diastereomerů, které se mohou pomocí známých způsobů rozdělit na stereoisomerně jednotné součásti.

Fyziologicky neškodné soli šestičlenných heteroaryl-oxazolidinonů mohou být soli látek podle předloženého vynálezu s minerálními kyselinami, karboxylovými kyselinami nebo sulfonovými kyselinami. Obzvláště výhodné jsou například soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou toluensulfonovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou naftalendisulfonovou, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou mléčnou, kyselinou vinnou, kyselinou citronovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou nebo kyselinou benzoovou.

Jako soli je možno uvést soli s obvyklými basemi, jako jsou například soli s alkalickými kovy, výhodně sodné

nebo draselné soli, soli s kovy alkalických zemin, výhodně vápenaté a hořečnaté soli, nebo amoniové soli, odvozené od amoniaku nebo organických aminů, jako je například diethylamin, triethylamin, ethyldiisopropylamin, prokain, dibenzylamin, N-methylmorfolin, dihydroabietylamin, 1-efenamin nebo methylpiperidin.

Jako soli mohou kromě toho fungovat také alkyhalogenidy s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště alkyjodidy s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

Heterocyklus ve významu substituentu D v případě přímého navázání na oxazolidinonovou mřížku značí v rámci předloženého vynálezu všeobecně přes uhlíkový atom přímo vázaný šestičlenný aromatický heterocyklus s alespoň jedním dusíkovým atomem, nebo přes uhlíkový atom vázaný šestičlenný, bicyklický nebo tricyklický aromatický zbytek s alespoň jedním dusík obsahujícím kruhem, nebo  $\beta$ -karbolin-3-yl, nebo přes šestičlenný kruh přímo vázaný indolizinylový zbytek. Jako příklady je možno uvést cinnolinylovou skupinu, pteridinylovou skupinu, fenathridinylovou skupinu, akridinylovou skupinu, fenathrolinylovou skupinu, chinazolinylovou skupinu, chinoxalinylovou skupinu, nafthyridinylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, 4H-chinolizinylovou skupinu, fenazinylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, indolizinylovou skupinu,  $\beta$ -karbolin-3-yllovou skupinu a přes šestičlenný kruh přímo vázanou indolizinylovou skupinu.

V dalším substitučním poli značí heterocyklus také pětičlenný až šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh, který jako heteroatomy může obsahovat až 3 atomy kyslíku,

síry a/nebo dusíku. Výhodně je možno uvést thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu nebo piperazinylovou skupinu.

K těmto patří také přes dusík vázané pětičlenné až šestičlenné nasycené heterocykly, které kromě toho mohou obsahovat až dva atomy kyslíku, síry a/nebo dusíku, jako je například piperidylová skupina, morfolinylová skupina, piperazinylová skupina nebo pyrrolidinylová skupina. Obzvláště výhodná je piperidylová skupina a pyrrolidinylová skupina.

Ochranné skupiny hydroxyskupin značí v rámci výše uvedené definice všeobecně ochrannou skupinu ze skupiny zahrnující trimethylsilylovou skupinu, triisopropylsilylovou skupinu, terc.-butyl-dimethylsilylovou skupinu, benzylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, 2-nitrobenzylovou skupinu, 4-nitrobenzylovou skupinu, terc.-butyloxykarbonylovou skupinu, allyloxykarbonylovou skupinu, 4-methoxybenzylovou skupinu, 4-methoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, tetrahydropyranylovou skupinu, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, trichloracetylovou skupinu, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylovou skupinu, methoxyethoxymethylovou skupinu, [2-(trimethylsilyl)ethoxy]methylovou skupinu, benzylovou skupinu, 4-methylbenzoylovou skupinu, 4-nitrobenzoylovou skupinu, 4-fluorbenzoylovou skupinu, 4-chlorbenzoylovou skupinu nebo 4-methoxybenzoylovou skupinu. Výhodná je acetylová skupina, terc.-butyldimethylsilylová skupina nebo tetrahydropyranylová skupina.

Ochranné skupiny aminoskupin v rámci předloženého vynálezu jsou obvyklé, v chemii peptidů používané ochranné skupiny aminoskupin.

K těmto patří výhodně benzyloxykarbonylová skupina, 2,4-dimethoxybenzyloxykarbonylová skupina, 4-methoxybenzyloxykarbonylová skupina, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, terc.-butoxykarbonylová skupina, allyloxykarbonylová skupina, ftaloylová skupina, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina, fluorenyl-9-methoxykarbonylová skupina, formylová skupina, acetylová skupina, 2-chloracetylová skupina, 2,2,2-trifluoracetylová skupina, 2,2,2-trichloracetylová skupina, benzoylová skupina, 4-chlorbenzoylová skupina, 4-brombenzoylová skupina, 4-nitrobenzoylová skupina, Ftalimidoskupina, isovaleroylová skupina, benzoxy-methylová skupina, 4-nitrobenzylová skupina, 2,4-dinitrobenzylová skupina, 4-nitrofenylová skupina, 4-methoxyfenylová skupina nebo trifenylmethylová skupina.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I ,  
ve kterém

$R^1$  značí azidoskupinu, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce  $-OR^2$  ,  $O-SO_2R^3$  nebo  $-NR^4R^5$  ,

příčemž

$R^2$  značí přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy ,

$R^3$  značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy, fenyllovou skupinu, nebo tolylovou skupinu a

$R^4$  a  $R^5$  jsou stejné nebo různé a značí cyklopropylovou

skupinu cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, butoxykarbonylovou skupinu nebo benzyloxykarbonylovou skupinu,

nebo

$R^4$  nebo  $R^5$  značí skupinu vzorce  $-CO-R^6$  ,

příčemž

$R^6$  značí cyklopropylovou skupinu, cyklobutyllovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo vodíkový atom,

D značí cinnolinylovou skupinu, pteridinylovou skupinu, akridinylovou skupinu, chinazolinylovou skupinu, naft-hyridinylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolilylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu nebo pyridazinylovou skupinu, přičemž cykleny jsou popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituované karboxyskupinou, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkylthio nebo acylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituována hydroxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, nebo skupinou vzorce  $-NR^7R^8$  ,

příčemž

$R^7$  a  $R^8$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, formylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo acylovou skupinu se vždy až 3 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu, nebo společně s dusíkovým atomem tvoří morfolinový, pyrrolidinylový, piperazinylový nebo piperidylový kruh, který sám popřípadě může být substituován na volné dusíkové funkci fenylovou skupinou, pyrimidylovou skupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou nebo acetylovou skupinou,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované skupinou vzorce  $-NR^{7'}R^{8'}$ ,

příčemž

$R^7$  a  $R^{8'}$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované alkenylfenylovou skupinou se 2 až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou, pyridylovou nebo thienylovou skupinou, které samy jsou popřípadě substituované skupinou vzorce  $-CO-NR^9R^{10}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}-SO_2-R^{14}$ ,  $R^{15}R^{16}N-SO_2-$ ,  $R^{17}-S(O)_a-$ ,  $R^{18}-N=CH-$  nebo  $-CH(OH)-SO_3R^{20}$ ,

příčemž

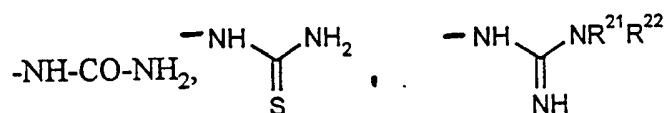
a značí číslo 0, 1 nebo 2,

$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$  a  $R^{16}$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, tolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

$R^{11}$  a  $R^{12}$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé,

$R^{14}$  a  $R^{17}$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^3$  a jsou s ním stejné nebo různé,

$R^{18}$  značí hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu nebo zbytek vzorce  $-NH-CO-NH_2$ ,



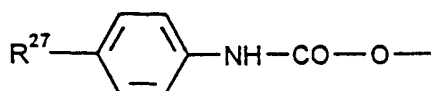
příčemž

$R^{21}$  a  $R^{22}$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná fenylovou skupinou nebo pyridylovou skupinou a

$R^{20}$  značí vodíkový atom nebo sodný iont,

a/nebo jsou samy popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované karboxyskupinou, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, fenylovou skupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkylthio nebo acylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy

nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou, azidoskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy nebo skupinou vzorce  $-NR^{23}R^{24}$ ,  $R^{25}-S-$ ,  $R^{26}-SO_2O-$  nebo



příčemž

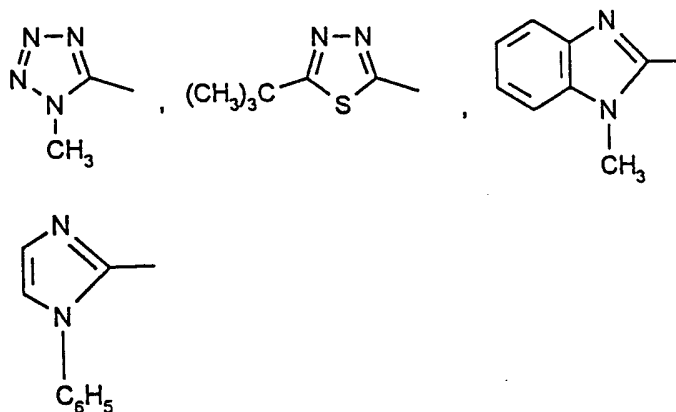
$R^{23}$  a  $R^{24}$  mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé, nebo značí zbytek vzorce  $-P(O)(OR^{28})(OR^{29})$  nebo  $R^{30}-SO_2-$ ,

příčemž

$R^{28}$  a  $R^{29}$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a

$R^{30}$  značí methylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo tolylovou skupinu,

$R^{25}$  značí zbytek vzorce

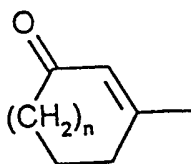


$R^{26}$  značí methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu a

$R^{27}$  značí přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu s až 5 uhlíkovými atomy nebo karboxylovou skupinu ,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované zbytkem vzorce



příčemž

$n$  značí číslo 0 , 1 nebo 2 ,

a jejich soli a N-oxidy.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I ,  
ve kterém

$R^1$  značí azidoskupinu, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce  $-OR^2$  ,  $O-SO_2R^3$  nebo  $-NR^4R^5$  ,

příčemž

$R^2$  značí přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy ,

$R^3$  značí methylovou skupinu, ethylovou skupinu,

fenylovou skupinu, nebo tolylovou skupinu a  $R^4$  a  $R^5$  jsou stejné nebo různé a značí cyklopropylovou skupinu, skupinu cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 5 uhlíkovými atomy,

nebo

$R^4$  nebo  $R^5$  značí skupinu vzorce  $-CO-R^6$ ,

příčemž

$R^6$  značí cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo vodíkový atom,

D značí cinnolinylovou skupinu, chinazolinylovou skupinu, nafthyridinylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu nebo pyrazinylovou skupinu, přičemž cykлены jsou popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované karboxyskupinou, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, formylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkylthio nebo acylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituována hydroxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, nebo skupinou vzorce  $-NR^7R^8$ ,

příčemž

$R^7$  a  $R^8$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, methylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu, nebo společně s dusíkovým atomem tvoří morfolinový, pyrrolidinylový, piperazinylový nebo piperidylový kruh, který sám popřípadě může být substituován na volné dusíkové funkci fenylovou skupinou, pyrimidylovou skupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou nebo acetylovou skupinou,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované skupinou vzorce  $-NR^{7'}R^{8'}$ ,

přičemž

$R^7$  a  $R^{8'}$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé,

a/nebo

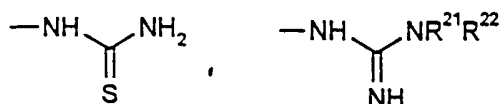
cykleny jsou popřípadě substituované 2-fenylvinylou, fenylovou, pyridylovou nebo thienylovou skupinou, které samy jsou popřípadě substituované skupinou vzorce  $-CO-NR^9R^{10}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $R^{18}-N=CH-$  nebo  $-CH(OH)-SO_3R^{20}$ ,

přičemž

$R^9$  a  $R^{10}$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,

$R^{11}$  a  $R^{12}$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé,

R<sup>18</sup> značí hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu nebo zbytek vzorce -NH-CO-NH<sub>2</sub> ,

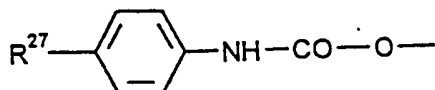


přičemž

R<sup>21</sup> a R<sup>22</sup> jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, atomy, které samy mohou být substituované fenylovou skupinou nebo pyridylovou skupinou a

R<sup>20</sup> značí vodíkový atom nebo sodný iont,

a/nebo jsou samy popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované karboxyskupinou, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, formylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, fenylovou skupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou nebo acylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou, azidoskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy nebo skupinou vzorce -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup> , R<sup>25</sup>-S- , R<sup>26</sup>-SO<sub>2</sub>O- nebo



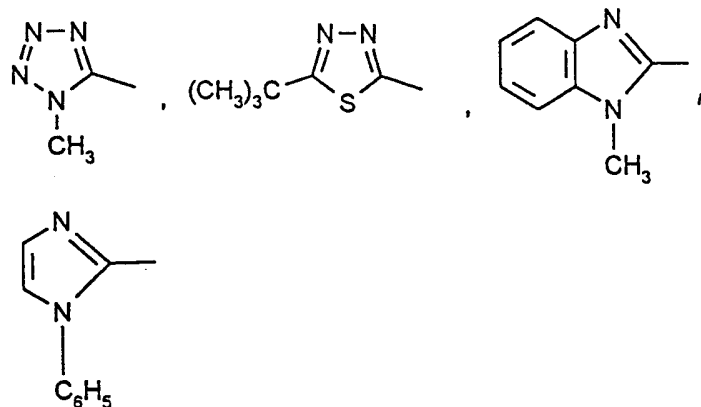
příčemž

$R^{23}$  a  $R^{24}$  mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé, nebo značí zbytek vzorce  $-P(O)(OCH_3)_2$  nebo  $R^{30}-SO_2-$ ,

příčemž

$R^{30}$  značí methylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo tolylovou skupinu,

$R^{25}$  značí zbytek vzorce

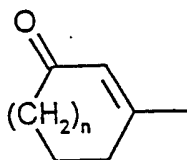


$R^{26}$  značí methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo propylovou skupinu a

$R^{27}$  značí přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy ,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované zbytkem vzorce



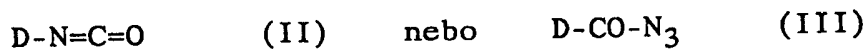
příčemž

n značí číslo 0, 1 nebo 2,

a jejich soli a N-oxidy.

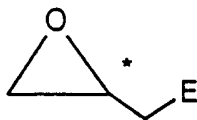
Kromě toho byl vypracován způsob výroby sloučenin podle předloženého vynálezu obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

(A) nechají reagovat sloučeniny obecných vzorců II nebo III



ve kterých má D výše uvedený význam,

s kombinací bromid lithný/ $(C_4H_9)_3P(O)$  a s epoxidem obecného vzorce IV



ve kterém

E značí acyloxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

v inertním rozpouštědle, popřípadě za přítomnosti base,

a v případě, že  $R^1 = OH$  se typickým zmýdelněním esteru nebo typickou reesterifikací uvolní hydroxylová funkce,

nebo se

(B) nbechají reagovat sloučeniny obecného vzorce V



ve kterém má D výše uvedený význam a

L značí typickou ochrannou skupinu, výhodně benzylovou skupinu,

v inertních rozpouštědlech a za přítomnosti base, jako je například lithium-alkylen, lithium-N-alkylamid nebo lithium-N-silylalkylamid, výhodně N-butyllithium, s epoxidy obecného vzorce IV ,

nebo

(C) v případě, že  $R^1 = \text{OH}$  , se nejprve převedou sloučeniny obecného vzorce III odštěpením dusíku v alkoholech na sloučeniny obecného vzorce Va



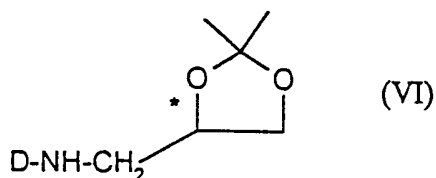
ve kterém má D výše uvedený význam a

T značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy, výhodně n-butylovou skupinu,

a ve druhém kroku se stejně jako je popsáno v odstavci (A) nechá reagovat za přítomnosti base, výhodně lithium-N-alkylamidů nebo lithium-N-silylalkylamidů nebo n-butyllithia, s epoxidy obecného vzorce IV ,

nebo se

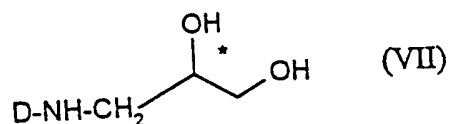
(D) sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém má D výše uvedený význam,

nechají reagovat buď přímo s kyselinami a diethylesterem kyseliny uhličitě,

nebo se nejprve vyrobí reakcí se sloučeninami obecného vzorce VI s kyselinami sloučeniny obecného vzorce VII

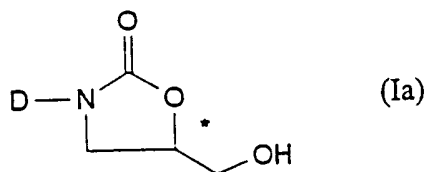


ve kterém má D výše uvedený význam,

a potom se cyklisují za přítomnosti pomocného prostředku v inertních rozpouštědlech,

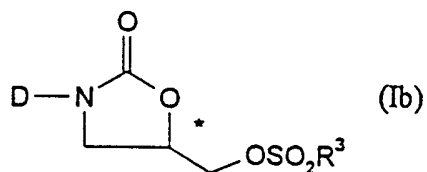
nebo se

(E) nejprve převedou sloučeniny obecného vzorce Ia



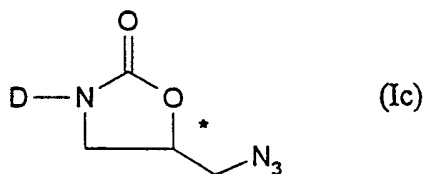
ve kterém má D výše uvedený význam,

reakcí s chloridy kyseliny alkylsulfonové s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo kyseliny fenylsulfonové v inertních rozpouštědlech a za přítomnosti base, na odpovídající sloučeniny obecného vzorce Ib



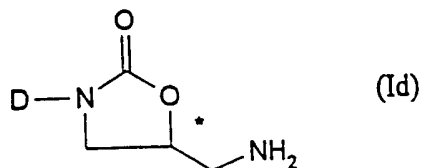
ve kterém mají D a R<sup>3</sup> výše uvedený význam,

potom se vyrobí reakcí s azidem sodným v inertních rozpouštědlech azidy obecného vzorce Ic



ve kterém má D výše uvedený význam,

v dalším kroku se reakcí s  $(C_1-C_4-O)_3-P$  nebo  $PPH_3$ , výhodně s  $(CH_3O)_3P$  v inertních rozpouštědlech a s kyselinami převedou na aminy obecného vzorce Id



ve kterém má D výše uvedený význam,

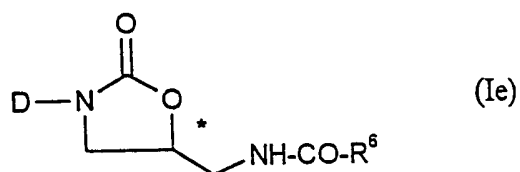
a reakcí s acetanhydridem nebo s jinými acylačními činidly obecného vzorce VIII



ve kterém má  $R^6$  výše uvedený význam a

$R^{31}$  značí atom halogenu, výhodně chloru, nebo zbytek  $-OCOR^6$

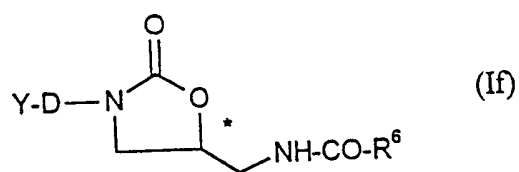
se v inertních rozpouštědlech vyrobí sloučeniny obecného vzorce Ie



ve kterém mají D a R<sup>6</sup> výše uvedený význam,

nebo se

- (F) sloučeniny obecného vzorce Ie převedou halogenací, popřípadě za přítomnosti stříbrného katalysátoru, na sloučeniny obecného vzorce If



ve kterém mají D a R<sup>6</sup> výše uvedený význam a

Y značí atom halogenu, výhodně bromu nebo jodu,

nebo se

- (G) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce If se sloučeninami obecného vzorce IX



ve kterém

D' značí skupiny uvedené výše pod D, popřípadě substituované monocyklickými heterocykly, fenylovou skupinou nebo alkenylfenylovou skupinou se 2 až 8 uhlíkovými atomy a

$R^{32}$  značí zbytek kyseliny boronové  $-B(OH)_2$  nebo cínoorganický zbytek vzorce  $-SnR^{33}R^{34}R^{35}$ , přičemž

$R^{33}$ ,  $R^{34}$  a  $R^{35}$  jsou stejné nebo různé a značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

v inertních rozpouštědlech a za přítomnosti palladiového katalysátoru,

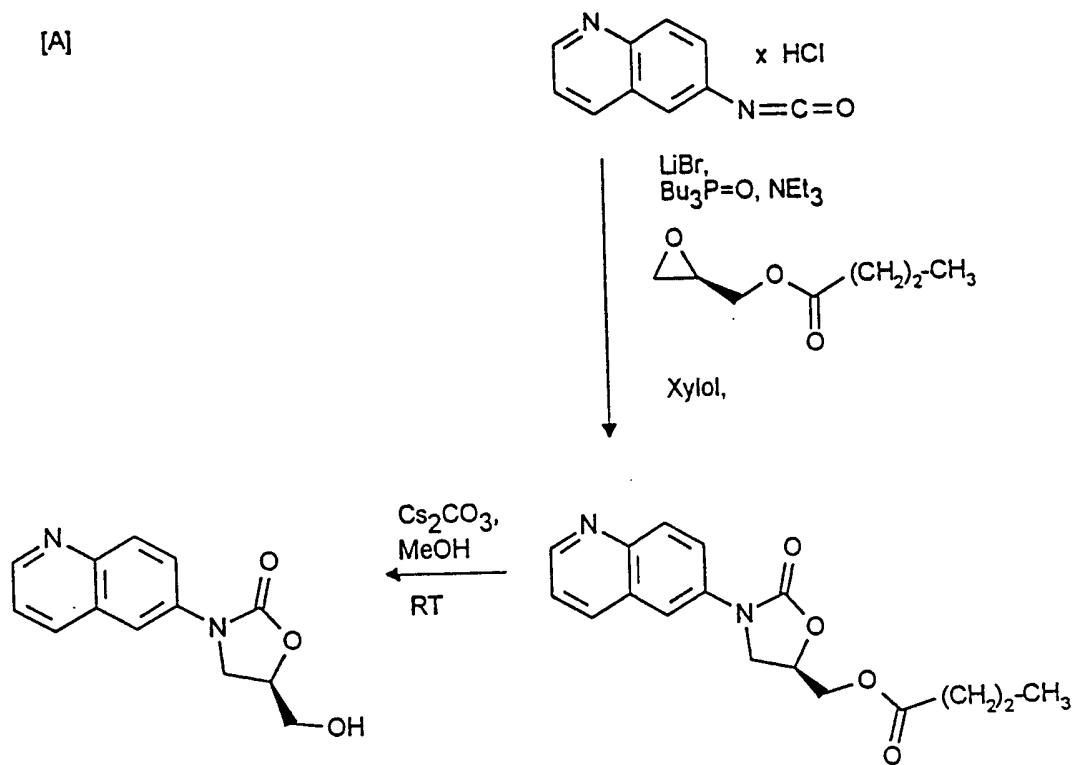
a v případě N-oxidů se provede oxidace,

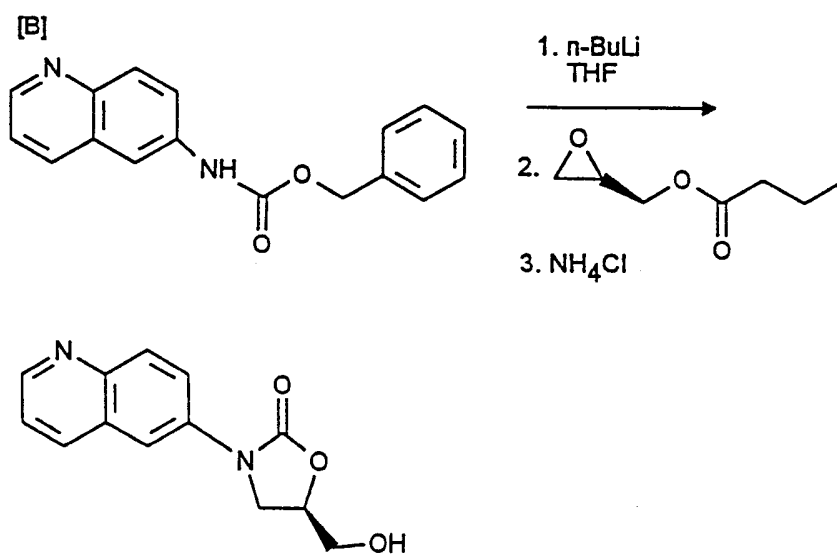
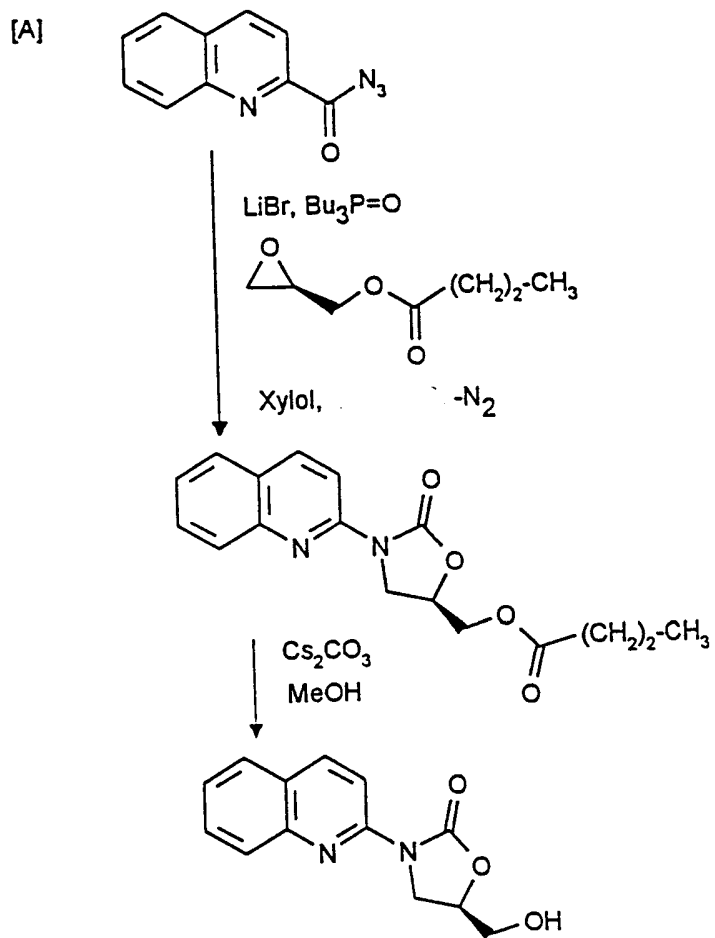
a v případě, že  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{18}$  a  $R^{19}$  neznačí vodíkový atom, provede se alkylace pomocí obvyklých metod,

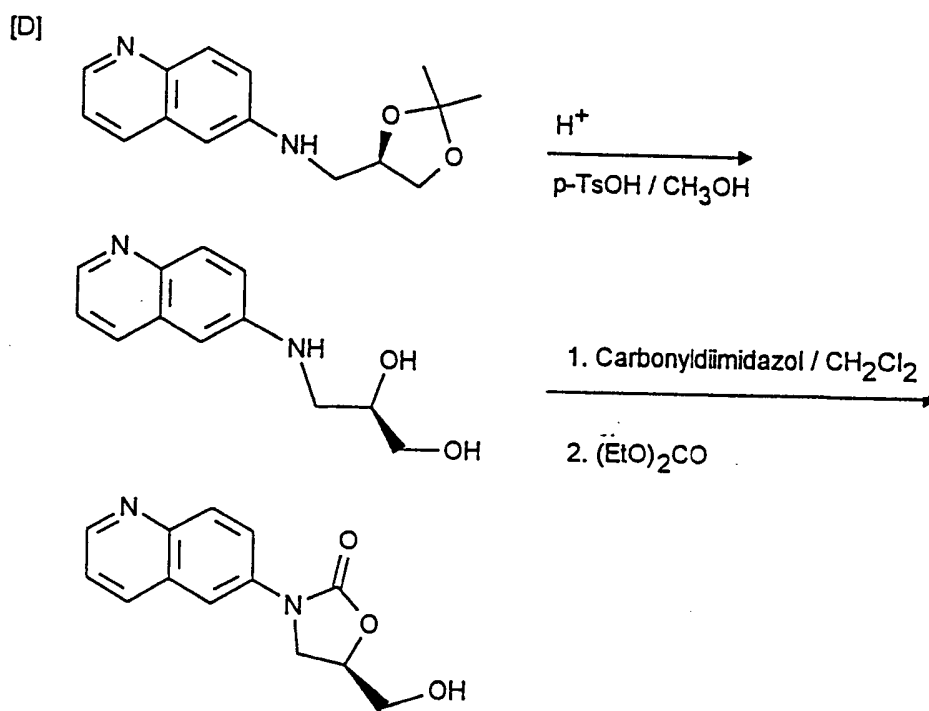
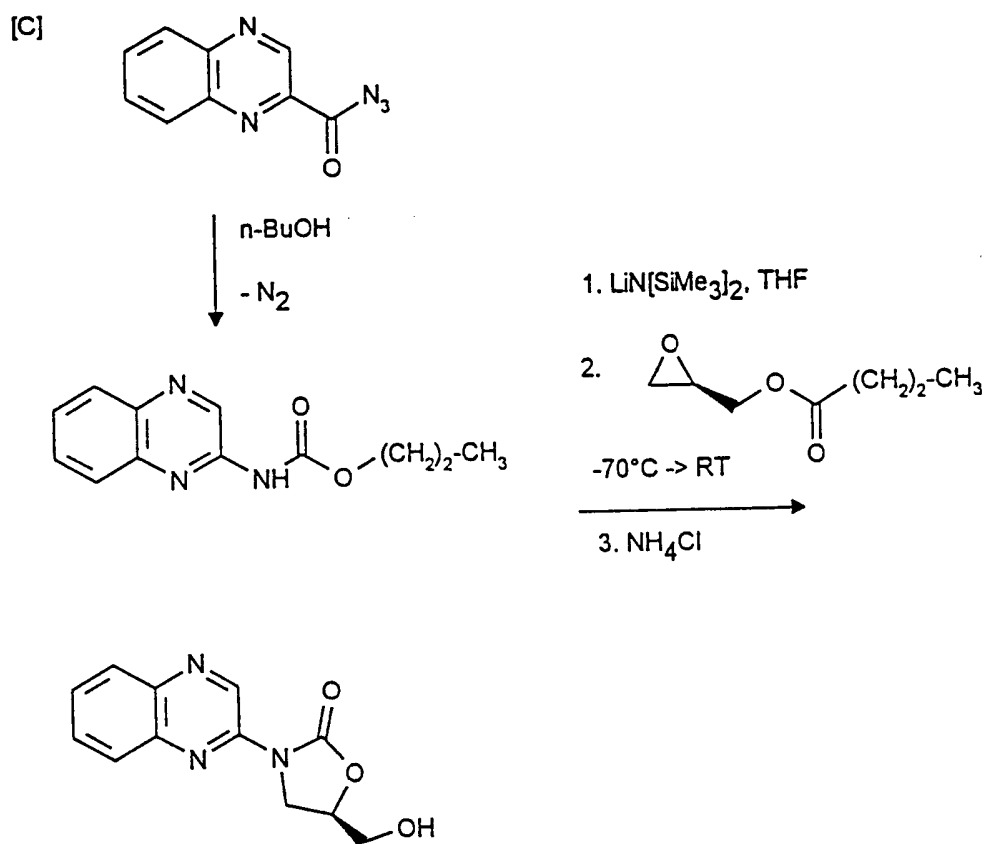
a popřípadě se další substituenty nebo již přítomné funkční skupiny zavedou, popřípadě derivatisují pomocí obvyklých metod, jako jsou například redox reakce, substituční reakce a/nebo zmýdelnění nebo zavedení a odbourání ochranných skupin.

Způsob podle předloženého vynálezu je možno příkladně znázornit pomocí následujícího reakčního schéma.

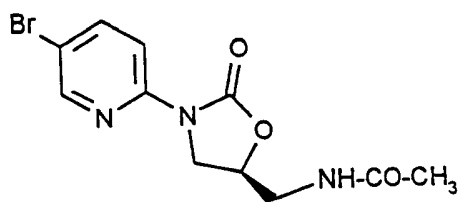
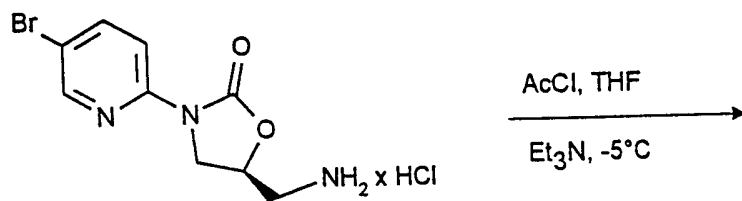
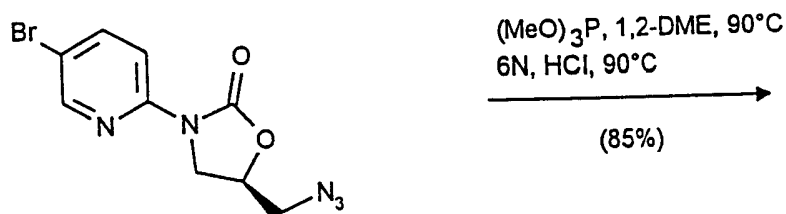
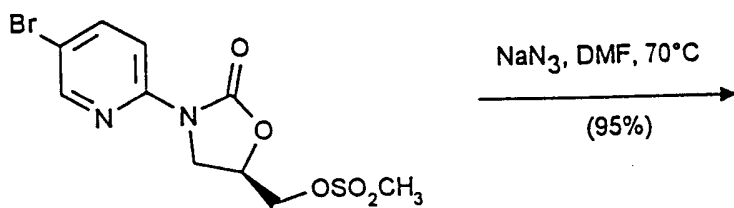
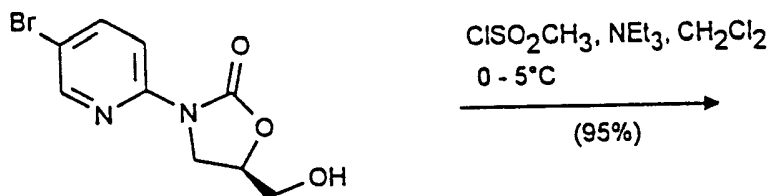
[A]



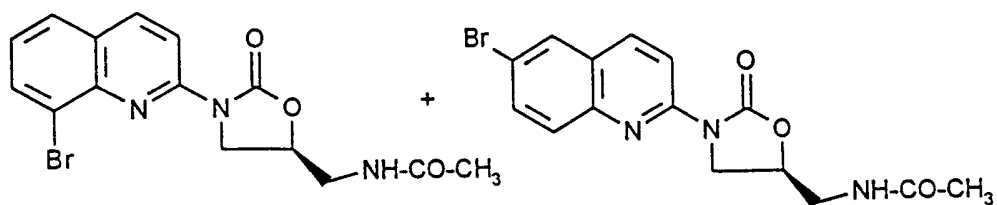
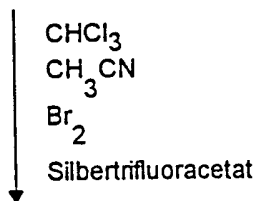
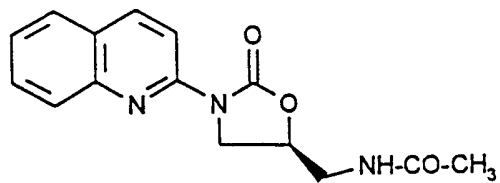




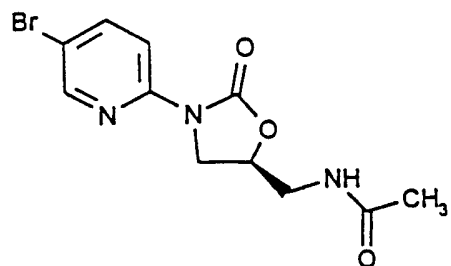
[E]



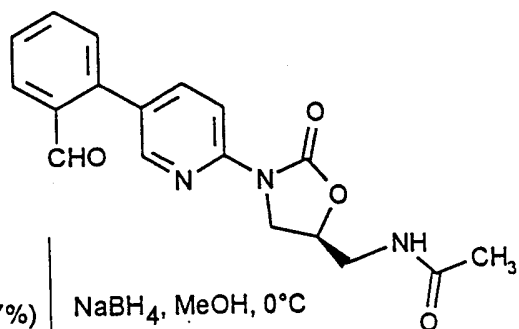
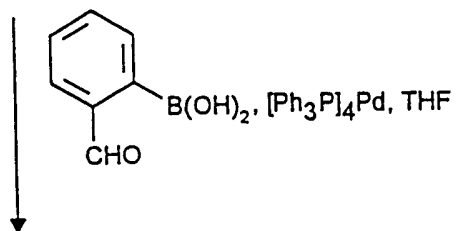
[F]



[G]

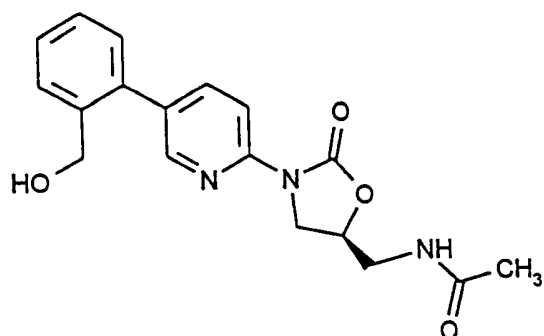


(65%)



(27%)

$\text{NaBH}_4$ , MeOH, 0°C



Jako rozpouštědla jsou vhodná v závislosti na jednotlivých krocích způsobu běžná rozpouštědla, která se za reakčních podmínek nemění. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol nebo isopropylalkohol, ethery, jako je například diethylether, dioxan, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran, glykoldimethylether nebo terc.-butylmethylether, ketony, jako je například aceton nebo butanon, amidy, jako je například dimethylformamid nebo triamid kyseliny hexamethylfosforečné, uhlovodíky, jako je například hexan, benzen, dichlorbenzen, xylen nebo toluen a dále dimethylsulfoxid, acetonitril, ethylester kyseliny octové, halogenované uhlovodíky, jako je například methylenchlorid, chloroform nebo tetrachlormethan, nebo pyridin, pikolin nebo N-methylpiperidin. Stejně tak je možno použít směsi uvedených rozpouštědel.

Jako base jsou vhodné v závislosti na jednotlivých krocích postupu běžné anorganické nebo organické base. K těmto patří výhodně hydroxidy alkalických kovů, jako je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovů, jako je například uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, alkoholáty alkalických kovů, jako je například ethanolát sodný, ethanolát draselný, methanolát sodný nebo methanolát draselný, organické aminy, jako je například ethyldiisopropylamin, triethylamin, pikolin, pyridiny nebo N-methylpiperidin, amidy, jako je například lithiumdiisopropylamid nebo amid sodný, nebo lithium-N-silylalkylamidy, jako je například lithium-N-(bis)trifenylysilylamid nebo lithiumalkyly, jako je například n-butyl-lithium.

Base se používají v množství 1 mol až 10 mol, výhodně 1 mol až 3 mol, vztaženo na 1 mol sloučenin obec-

ných vzorců II , III, IV a Va .

Všechny reakce se provádějí všeobecně za normálního, zvýšeného nebo sníženého tlaku, například 0,05 až 0,5 MPa. Obvykle se pracuje za normálního tlaku.

Způsob (A) se provádí výhodně v xylenu nebo dichlorbenzenu, popřípadě za přítomnosti triethylaminu, za varu pod zpětným chladičem.

Basí katalysovaná reesterifikace se provádí s některým s výše uvedených alkoholů, výhodně s methylalkoholem, při teplotě v rozmezí  $-10^{\circ}\text{C}$  až  $40^{\circ}\text{C}$  , výhodně při teplotě místnosti.

Jako base jsou vhodné všeobecně hydrogenuhličitan sodný, methanolát sodný, hydrazinhydrát, uhličitan draselný nebo uhličitan cesný. Výhodný je uhličitan cesný.

Způsob (B) se provádí v některém z výše uvedených etherů s lithiumalkylovými sloučeninami nebo s lithium-N-silylamidy, jako je například n-butyllithium, lithiumdiisopropylamid nebo lithium-bis-trimethylsilylamid, výhodně v tetrahydrofuranu a s lithium-bis-trimethylsilylamidem nebo n-butyllithiem, při teplotě v rozmezí  $-100^{\circ}\text{C}$  až  $20^{\circ}\text{C}$  , výhodně  $-75^{\circ}\text{C}$  až  $-40^{\circ}\text{C}$  .

Pro způsob (C) se hodí pro 1. krok výhodně výše uvedené alkoholy, v případě následující cyklisace tetrahydrofuran.

Jako base pro cyklisaci jsou vhodné především výše uvedené lithium-N-silylalkylsloučeniny nebo n-butyllithium.

Obzvláště výhodné je n-butyllithium.

První reakční krok se provádí při teplotě varu odpovídajícího alkoholu, cyklisace se provádí v teplotním rozmezí  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  až teplota místnosti.

Cyklisace (D) se provádí za přítomnosti pomocného prostředku a/nebo za přítomnosti kyseliny.

Jako kyseliny jsou vhodné všeobecně anorganické kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová, nebo organické karboxylové kyseliny s 1 až 6 uhlíkovými atomy, popřípadě substituované fluorem, chlorem a/nebo bromem, jako je například kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina trichloroctová nebo kyselina propionová, nebo také sulfonové kyseliny s alkylovými zbytky s 1 až 4 uhlíkovými atomy, jako je například kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová nebo kyselina toluensulfonová. Obzvláště výhodná je kyselina chlorovodíková.

Kyseliny se používají v množství 1 mol až 10 mol, výhodně 1 mol až 2 mol, vztaženo na 1 mol sloučeniny obecného vzorce VI .

Jako omocná činidla jsou vhodné obvyklé reagenty, jako je fosgen, karbonyldiimidazol, diethylester kyseliny uhličitě nebo trichlormethylester kyseliny chlormravenčí. Výhodný je karbonyldiimidazol, diethylester kyseliny uhličitě a trichlormethylester kyseliny chlormravenčí.

Jako rozpouštědla jsou vhodné výše uvedené halogenované uhlovodíky, výhodný je methylenchlorid.

Cyklisace se provádějí všeobecně při teplotě v rozmezí  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , výhodně  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  až teplota místnosti.

Acylace (E) se provádí všeobecně v některém z výše uvedených etherů nebo halogenovaných uhlovodíků, výhodně v tetrahydrofuranu nebo methylenchloridu při teplotě v rozmezí  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , výhodně  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  až teplota místnosti.

Kopulační reakce (G) se sloučeninami kyseliny boronové a cínarylovými sloučeninami se provádí rovněž v některém z výše uvedených etherů nebo uhlovodíků, výhodně v tetrahydrofuranu nebo toluenu a za přítomnosti palladiového komplexu.

Jako palladiové komplexy jsou vhodné například  $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ ,  $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$  nebo  $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ .  
Výhodný je  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4\text{Pd}$ .

Reakce se provádí při teplotě v rozmezí teplota místnosti až  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , výhodně při teplotě varu odpovídajícího rozpouštědla.

Redukce se provádí všeobecně pomocí hydridů v inertních rozpouštědlech, nebo pomocí boranů, diboranů nebo jejich komplexních sloučenin.

Výhodně se redukce provádí pomocí hydridů, jako jsou komplexní borhydridy nebo aluminiumhydridy, jakož i pomocí boranů. Obzvláště výhodně se při tom používá natriumborhydrid, lithiumborhydrid, natriumkyanoborhydrid, lithiumaluminiumhydrid, natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid nebo boran-tetrahydrofuran.

Redukce se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  až teplota varu odpovídajícího rozpouštědla, výhodně v rozmezí  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Redukce se mohou provádět všeobecně vodíkem ve vodě nebo v inertních organických rozpouštědlech, jako jsou alkoholy, ethery nebo halogenované uhlovodíky, nebo v jejich směsích, za použití katalysátorů, jako je Raney-nikl, palladium, palladium na živočišném uhlí, nebo hydridy nebo borany v inertních rozpouštědlech, popřípadě za přítomnosti katalysátoru.

Výhodně se provádí reakce s hydridy, jako jsou například komplexní borhydridy nebo aluminiumhydridy. Obzvláště výhodně se při tom používají natriumborhydrid, lithiualuminiumhydrid nebo natriumkyanoborhydrid.

Jako rozpouštědla jsou při tom vhodná všechna inertní organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol nebo isopropylalkohol, nebo ethery, jako je diethylether, dioxan, tetrahydrofuran, glykoldimethylether nebo diethylenglykoldimethylether a dále amidy, jako je triamid kyseliny hexamethylfosforečné nebo dimethylformamid, nebo kyselina octová. Rovněž tak je možné použít také směsi těchto uvedených rozpouštědel.

Oxidace na N-oxid se provádí všeobecně v některém z výše uvedených rozpouštědel, výhodně v methylenchloridu, pomocí oxidačních činidel, jako je například kyselina meta-chlorperbenzoová, peroxid vodíku nebo kyselina peroctová,

výhodně pomocí kyseliny metaperbenzoové, při teplotě v rozmezí 0 °C až 80 °C , obzvláště 0 °C až 40 °C .

Odštěpování ochranných skupin hydroxyskupin se provádí všeobecně pomocí obvyklých metod, například hydrogenolytickým štěpením benzyletheru ve výše uvedených inertních rozpouštědlech za přítomnosti katalysátoru pomocí plynného vodíku.

Odštěpování ochranných skupin aminoskupin se provádí rovněž pomocí obvyklých metod a sice výhodně Boc pomocí kyseliny chlorovodíkové v dioxanu, Fmoc pomocí piperidinu a Z pomocí HBr/HOAc , nebo hydrogenolysou.

Výše uváděné jiné derivatisační reakce se provádějí všeobecně podle metod, publikovaných v Compendium of Organic Synthetic Methods, T. T. Harrison a S. Harrison, Wiley Interscience.

Výhodně se provádějí redox reakce, reduktivní aminace, reesterifikace a halohenisace methylových skupin N-bromsukcinimidem (NBS) nebo N-chlorsukcinimidem (NCS) , což je v následujícím příkladně objasněno.

Jako rozpouštědla pro alkylaci jsou vhodná obvyklá organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění. K těmto patří výhodně ethery, jako je například diethylether, dioxan, tetrahydrofuran a glykol-dimethylether, uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylén, hexan, cyklohexan a ropné frakce, halogenované uhlovodíky, jako je například dichlormethan, trichlormethan, tetrachlormethan, dichlorethylen, trichlorethylen a chlorbenzen, nebo dále ethylester kyseliny octové, triethylamin,

pyridin, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, acetonitril, aceton nebo nitromethan. Rovněž tak je možné použít směsí uvedených rozpouštědel. Výhodný je dichlormethan, dimethylsulfoxid a dimethylformamid.

Alkylace se provádí ve výše uvedených rozpouštědlech při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C , výhodně při teplotě místnosti až 100 °C , za normálního tlaku.

Amidace a sulfonamidace se provádí všeobecně v inertních rozpouštědlech za přítomnosti base a dehydratačního činidla.

Jako rozpouštědla jsou zde vhodná inertní organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění. K těmto patří halogenované uhlovodíky, jako je například dichlormethan, trichlormethan, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan, trichlorethan, tetrachlorethan, 1,2-dichlorethylen a trichlorethylen, uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen, cyklohexan a ropné frakce, nebo dále nitromethan, dimethylformamid, acetonitril nebo tetrahydrofuran. Rovněž tak je možné použít směsí uvedených rozpouštědel. Obzvláště výhodný je dichlormethan a tetrahydrofuran.

Jako base pro amidaci a sulfonamidaci jsou vhodné obvyklé basické sloučeniny. K těmto patří především hydroxidy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný a hydroxid barnatý, hydridy alkalických kovů, jako je například hydrid sodný, uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například uhličitán sodný a uhličitán draselný, alkoholáty alkalických kovů, jako je

například methanolát nebo ethanolát sodný a methanolát nebo ethanolát draselný a terc.-butylát draselný, nebo organické aminy, jako je například benzyltrimethylamoniumhydroxid, tetrabutylamoniumhydroxid, pyridin, triethylamin nebo N-methylpiperidin.

Amidace a sulfonamidace se všeobecně provádí při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C , výhodně v rozmezí 25 °C až 40 °C .

Amidace a sulfonamidace se všeobecně provádí za normálního tlaku, je však ale také možné pracovat za sníženého nebo zvýšeného tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa.

Při provádění amidace a sulfonamidace se base používá všeobecně v množství 1 až 3 mol, výhodně 1 až 1,5 mol, vztaženo na jeden mol odpovídající karboxylové kyseliny.

Jako dehydratační reagenty jsou vhodné karbodiimidy, jako je například diisopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid nebo N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylkarbodiimid-hydrochlorid, nebo karboxylové sloučeniny, jako je například karboxyldiimidazol nebo 1,2-oxazoliové sloučeniny, jako je například 2-ethyl-5-fenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonát, nebo anhydrid kyseliny propanfosforečné, nebo isobutylchlorformát, nebo benzotriazoloxo-tris-(dimethylamino)-fosfonium-hexafluorofosfát, nebo difenylesteramid kyseliny fosfonové, nebo chlorid kyseliny methansulfonové, popřípadě za přítomnosti basí, jako je například triethylamin, N-methylpiperidin nebo 4-dimethylaminopyridin.

Jako base jsou vhodné pro zmýdelnění obvyklé anorganické base. K těmto patří výhodně hydroxidy alkalických

kovů a kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid barnatý, nebo uhličitany alkalických kovů, jako je například uhličitan sodný, uhličitan draselný a hydrogenuhličitan sodný. Obzvláště výhodný je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

Jako rozpouštědla je pro zmýdelnění vhodná voda, nebo organická rozpouštědla, obvyklá pro zmýdelňování. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol, isopropylalkohol a butylalkohol, ethery, jako je například tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo také dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid. Obzvláště výhodně se používají alkoholy, jako je methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol nebo isopropylalkohol. Stejně tak je možné použít směsí uvedených rozpouštědel.

Zmýdelnění se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí 0 °C až 100 °C, výhodně 20 °C až 80 °C.

Všeobecně se zmýdelnění provádí za normálního tlaku, je však ale také možné pracovat za sníženého nebo zvýšeného tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa.

Při provádění zmýdelnění se base používá všeobecně v množství 1 až 3 mol, výhodně 1 až 1,5 mol, vztaženo na jeden mol odpovídajícího esteru. Obzvláště výhodně se používají molární množství reaktantů.

Esterifikace se provádí všeobecně pomocí odpovídajících alkoholů za přítomnosti kyselin, výhodně kyseliny sírové, při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C, výhodně v rozmezí 50 °C až 100 °C a za normálního tlaku.

Sloučeniny obecných vzorců IV , VIII a IX jsou známé, nebo se mohou pomoci obvyklých metod vyrobit.

Sloučeniny obecného vzorce VII jsou z větší části nové a mohou se vyrobit například výše popsáním způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou částečně známé nebo nové a potom se mohou například vyrobit tak, že se odpovídající aminy nechají reagovat s trichlorethylesterem kyseliny chlormravenčí v některém z výše uvedených rozpouštědel, výhodně v xyleny, při teplotě varu pod zpětným chladičem.

Sloučeniny obecného vzorce III jsou částečně známé nebo nové a potom se mohou vyrobit například tak, že se v případě, že se vychází z odpovídajících karboxylových kyselin, tyto nechají reagovat buď se systémem isobutylester kyseliny chlormravenčí/acetony, azid sodný/voda nebo difenylfosforylazid/tetrahydrofuran nebo s xylenem nebo methylenchloridem za přítomnosti některé z výše uvedených basí, výhodně triethylaminu, při teplotě v rozmezí  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  až teplota místnosti.

Sloučeniny obecných vzorců V a Va jsou částečně známé nebo nové a mohou se vyrobit buď odštěpením dusíku z odpovídajících azidů karboxylových kyselin a reakcí s odpovídajícími alkoholy, nebo reakcí odpovídajících aminů s estery kyseliny chlormravenčí, výhodně s benzylesterem kyseliny chlormravenčí, v některém z výše uvedených rozpouštědel, výhodně v tetrahydrofuranu nebo dioxanu, při teplotě v rozmezí  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ , výhodně v rozmezí  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Sloučeniny obecného vzorce Ia jsou nové a mohou se například vyrobit způsoby, popsány v odstavcích (A) , (B) (D) nebo (E) .

Sloučeniny obecných vzorců (Ib) , (Ic) , (Id) , (Ie) a If) jsou nové a mohou se vyrobit pomocí výše uvedených způsobů.

Sloučeniny obecného vzorce VI jsou z větší části známé nebo nové a mohou se vyrobit například tak, že se vychází z volných aminů Ia a tyto se nechají reagovat buď s acetonidem glycerolaldehydu v methylalkoholu a za přítomnosti systému octan sodný/natriumkyanborhydrid nebo natriumboranátu a methylalkoholu při teplotě v rozmezí  $-20^{\circ}\text{C}$  až  $40^{\circ}\text{C}$  , výhodně v rozmezí  $-10^{\circ}\text{C}$  až  $20^{\circ}\text{C}$  a za normálního tlaku.

Zavedení atomu halogenu (sloučeniny obecného vzorce If) se provádí v případě bromu a jodu buď s elementárním bromem nebo jodem, nebo v případě bromu nebo jodu za přítomnosti stříbrné soli, v některém z výše uvedených rozpouštědel, výhodně methylenchloridu, acetonitrilu nebo chloroformu, při teplotě v rozmezí  $-30^{\circ}\text{C}$  až  $60^{\circ}\text{C}$  , výhodně  $0^{\circ}\text{C}$  až  $30^{\circ}\text{C}$  a za normálního tlaku.

Jako stříbrné soli jsou vhodné například tetrafluoroborát stříbrný, trifluormethansulfonát stříbrný nebo trifluoracetát stříbrný.

Minimální inhibiční koncentrace (MIK) se stanovují postupem řadového zředění na Iso-sensitest agaru (oxid). Pro každou testovanou látku se připraví řada agarových ploten, které obsahují účinnou látku ve vždy dvojnásobně

klesajícím zředění. Agarové plotny se zaočkují pomocí multibodového inokulátoru (Denley). Pro zaočkování se použijí přes noc kultivované kultury původců, které se předem naředí tak, aby každý očkovací bod obsahoval asi  $10^4$  kolonie tvořících částic. Zaočkované agarové plotny se kultivují při teplotě  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  a po asi 20 hodinách se zjišťuje růst zárodků. Hodnota minimální inhibiční koncentrace (MIK) ( $\mu\text{g/ml}$ ) udává nejnižší koncentraci účinné látky, při které není prostým okem pozorovatelný žádný růst.

Hodnoty MIK byly stanoveny pomocí mikrodiluční metody v BH-mediumu. Každá zkoušená látka se rozpustí v živném mediumu. Do mikrotitrační desky se vloží seriovým ředěním koncentrační řada zkoušené látky. Pro inokulaci se použijí přes noc kultivované kultury původců, které se před tím naředí v živném mediumu 1 : 250 . Ke  $100\ \mu\text{l}$  zředěného živného roztoku se přidá vždy  $100\ \mu\text{l}$  inokulačního roztoku. Mikrotitrační desky se inkubují při teplotě  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  a vyhodnocují se po 20 hodinách. Hodnota MIK ( $\mu\text{g/ml}$ ) udává nejnižší koncentraci účinné látky, při které není pozorovatelný žádný růst.

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

Př.	Staph. 133	Staph. 48N	Staph 25701	Staph. 9TV	E. coli Neumann	Klebs. 57 USA	Psdm. Bonn
29	8	8	8	8	>64	>64	--
36	4	4	4	1	>32	>32	>32
37	1	1	1	0,5	>32	>32	>32
38	4	4	8	2	>32	>32	>32
39	0,25	0,5	0,5	0,125	>32	>32	>32
40	1	1	1	0,5	>32	>32	>32
41	2	4	4	1	>32	>32	>32
42	4	4	4	4	>64	>64	--
43	0,25	0,5	0,5	0,25	>32	>32	>32
44	2	4	2	2	>32	>32	>32
46	8	2	4	2	>64	>64	>64
47	4	2	1	1	>64	>64	>64
48	4	2	2	1	>64	>64	>64
59	1	2	1	1	>32	>32	>32

Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I , Ia , Ib , Ic , Id , Ie a If vykazují při nepatrné toxicitě široké antibakteriální spektrum, speciálně proti gram-positivním bakteriím, jakož i zárodkům mykobakterií, corynobakterií, Haemophilus influenzae a Anaerobae. Tyto vlastnosti umožňují jejich použití jako chemoterapeutických účinných látek v humánní a veterinární medicíně.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou účinné vůči širokému spektru mikroorganismů. Pomocí nich se mohou potírat gram-positivní bakterie a bakteriím podobné mikroorganismy, jakož i potlačovat, zlepšovat a/nebo léčit těmito původci vyvolávaná onemocnění.

Obzvláště účinné jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu vůči bakteriím a bakteriím podobným mikroorganismům. Jsou proto obzvláště vhodné pro profylaxi a chemoterapii lokálních a systemických infekcí v humánní a veterinární medicíně, které jsou těmito původci vyvolány.

Předmětem předloženého vynálezu jsou také farmaceutické přípravky, které vedle netoxických, inertních, farmaceuticky vhodných nosných látek obsahují jednu nebo několik sloučenin podle předloženého vynálezu nebo z jedné nebo několika těchto účinných látek podle předloženého vynálezu sestávají. Předmětem předloženého vynálezu je také způsob výroby takovýchto farmaceutických prostředků.

Účinná látka nebo účinné látky se mohou vyskytovat s jednou nebo více nosnými látkami také v mikrokapsulované formě.

Terapeuticky účinné sloučeniny by měly být obsažené ve

výše uvedených farmaceutických přípravcích výhodně v koncentraci asi 0,1 až 99,5 % hmotnostních, obzvláště asi 0,5 až 95 % hmotnostních, vztaženo na celkovou směs.

Výše uvedené farmaceutické prostředky mohou kromě sloučenin podle předloženého vynálezu obsahovat také další farmaceuticky účinné látky.

Všeobecně se ukázalo jak v humánní, tak také veterinární medicíně jako výhodné pro dosažení požadovaných výsledků, aplikovat účinné látky podle předloženého vynálezu v celkovém množství asi 0,5 až 500 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodně 5 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti za 24 hodin, popřípadě ve formě více jednotlivých dávek. Jednotlivá dávka obsahuje účinnou látku nebo účinné látky podle předloženého vynálezu výhodně v množství asi 1 až asi 80 mg/kg tělesné hmotnosti, obzvláště 3 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti.

Nové sloučeniny se mohou v obvyklých koncentracích a přípravcích kombinovat společně s krmivem, popřípadě inhibitory laktamázy, například s peniciliny, které jsou obzvláště oddolné vůči penicilináze a s kyselinou clavulanovou. Takováto kombinace je například s oxacilinem nebo s dicloxacilinem.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou za účelem rozšíření spektra účinku a pro zvýšení účinku kombinovat také s jinými antibiotiky.

Příklady provedení vynálezu

Směsi, používané jako pohyblivá fáze pro chromatografii

- I dichlormethan : methylalkohol
- II toluen : ethylacetát
- III acetonitril : voda
- IV ethylacetát
- V petrolether : ethylacetát

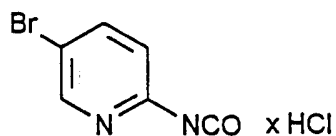
Zkratky

- Z benzyloxykarbonyl
- Boc terc.-butyloxykarbonyl
- DMF dimethylformamid
- Ph fenyl
- Me methyl
- THF tetrahydrofuran
- CDI karbonylimidazol
- DCE dichlorethan

Výchozí sloučeniny

P ř í k l a d I

Hydrochlorid 5-brom-2-isokyanáto-pyridinu



K míchanému roztoku 100 g (0,58 mol) 2-amino-5-brompyridinu ve 400 ml 1,2-dichlorethanu se přikape při teplotě varu 78,0 ml (0,64 mol) trichlorethylesteru kyseliny chlormravenčí. Po přidavku se reakční směs vaří po dobu 2 hodin pod zpětným chladičem a potom se směs smí ochladit na teplotu místnosti. Vzniklá sraženina se odstraní filtrací, dobře se promyje 100 ml 1,2-dichlorethanu a za vysokého vakua se vysuší nad hydroxidem sodným. Získá se takto 98,3 g (72 %) v názvu uvedené sloučeniny ve formě žluté pevné látky.

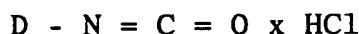
Teplota tání : 248 - 254 °C (rozklad)

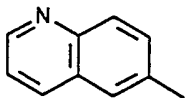
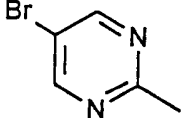
R<sub>f</sub> = 0,23 (ethylacetát)

MS (EI) m/z = 198 (M)<sup>+</sup> .

Stejně jako je popsáno v příkladě I se získají z odpovídajících heteroaromatických aminů reakcí s trichlormethylesterem kyseliny chlormravenčí hydrochloridy následujících isokyanátů :

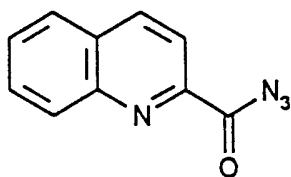
T a b u l k a I



Př.	D	Výtěžek (% teorie)	t.t. (°C)	MS (DCI, NH <sub>3</sub> ) m/z = (M+H) <sup>+</sup>
II		90	>265	171
III		75	166	200

P ř í k l a d IV

Azid kyseliny chinolin-2-karboxylové

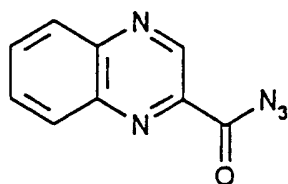


Míchaná suspence 30,0 g (0,17 mol) kyseliny chinolin-2-karboxylové ve 385 ml bezvodého tetrahydrofuranu, ochlazená na teplotu  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se smísí se 47 ml (0,34 mol) triethylaminu a směs se míchá po dobu 10 minut při teplotě  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , přičemž vznikne čirý roztok. Potom se přikape 73,0 ml (0,34 mol) difenylfosforylazidu a reakční směs se nechá stát po dobu 20 hodin při teplotě  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  v chladničce. Potom se směs vmíchá do 350 ml ledového zředěného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se vodou a na suchu se usuší. získá se takto 88,9 g (86 %) v názvu uvedené sloučeniny ve formě světlé pevné látky.

$R_f = 0,35$  (toluen : ethylacetát 9 : 1) .

P ř í k l a d V

Azid kyseliny chinoxalin-2-karboxylové

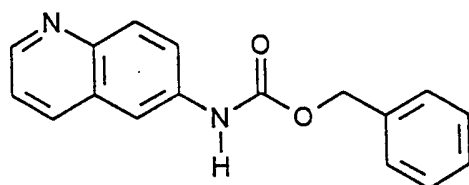


Postupem popsaným v příkladě IV se získá ze 2,60 g (15,0 mmol) kyseliny chinoxalin-2-karboxylové 2,87 g (96 %) odpovídajícího azidu ve formě hnědé práškovité látky.

$R_f = 0,65$  (dichlormethan : ethylacetát 9 : 1) .

P ř í k l a d VI

6-benzyloxykarbonylamino-chinolin



K míchanému roztoku 190,0 g (69,36 mmol) 6-amino-chinolinu ve 160 ml vody a 80 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na teplotu 0 °C , se během 30 minut přikape 13,0 ml (76,28 mmol) benzylesteru kyseliny chlormravenčí, přičemž se současným přidavkem 4 N roztoku hydroxidu sodného udržuje hodnota pH na 10 . Míchá se dále ještě po dobu 2 hodin při teplotě 0 °C , tetrahydrofuran se ve vakuu odpaří a získaný zbytek se extrahuje 3 x 50 ml

ethylesteru kyseliny octové. Spojené organické extrakty se vysuší pomocí síranu hořečnatého, rozpouštědlo se ve vakuu odpaří a získaný zbytek se čistí chromatografií na 450 g silikagelu (toluen : ethylacetát 1 : 4). Získá se takto 11,60 g (60 %) v názvu uvedené sloučeniny jako krystalická látka.

Teplota tání : 122 °C

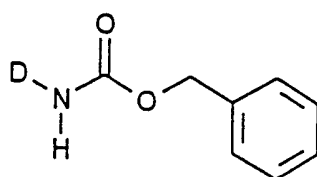
$R_f = 0,43$  (toluen : ethylacetát 1 : 4)

MS (EI)  $m/z = 278$  ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $D_6$ -DMSO):  $\delta = 5,22$  (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 7,3 - 7,5 (m, 6H, Ph, Chinolin-H); 7,78 (dd,  $J = 1,5, 9$  Hz, 1H, Chinolin-H); 7,96 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, Chinolin-H); 8,17 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, Chinolin H-5); 8,25 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, Chinolin-H); 8,77 (m, 1H, Chinolin H-2).

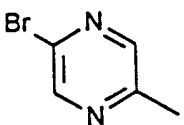
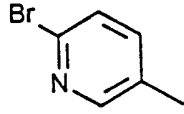
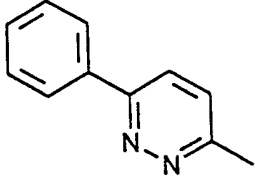
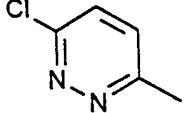
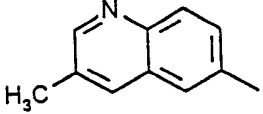
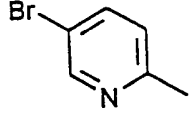
Stejně jako je popsáno v příkladě VI se získají z odpovídajících heteroaromátů reakcí s benzylesterem kyseliny chlormravenčí sloučeniny, uvedené v následující tabulce II.

T a b u l k a II



Př.	D	Výtěžek (% teor.)	t.t. [°C]	R <sub>f</sub> / rozpoušt. (poměr)
VII		47	85	0,69 V (1:1)
VIII		76	108	0,57 II (9:1)
IX		48		0,55 V (1:1)

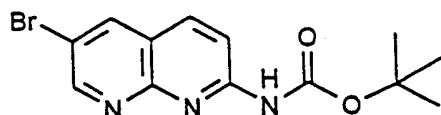
T a b u l k a II (pokračování)

Př.	D	výtěžek (% teor.)	t.t. (°C)	R <sub>f</sub> / rozp. (poměr)
X		36	151	0,43 I (9:1)
XI		86		0,59 I (100:3)
XII		75	180	0,63 V (1:1)
XIII		48	153	0,67 V (1:1)
XIV		64	231	0,3 II (1:1)
XV		65	198	0,8 II (1:1)

5

P ř í k l a d XVI

N-Boc-2-amino-6-brom-1,8-nafthyridin

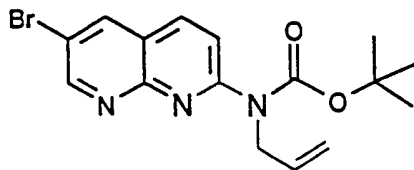


Pod argonovou atmosférou se rozpustí 200 mg (0,893 mmol) 2-amino-6-brom-1,8-nafthyridinu (C. Reichardt; W. Scheibelein, Tetrahedron Lett. 1977, 2087) ve 3 ml absolutního DMF a přidá se k na teplotu 0 °C ochlazené suspenzi 28,2 mg 80% hydridu sodného (0,937 mmol) ve 2 ml absolutního DMF, přičemž se dbá na to, aby teplota nepřestoupila 5 °C . Po desetiminutovém míchání se přidá 0,21 g (0,937 mmol) (Boc)<sub>2</sub>O a reakční směs se nechá přes noc ohřát na teplotu místnosti. Vsázka se potom smísí s vodou a třikrát se extrahuje vždy 30 ml ethylesteru kyseliny octové. Organická fáze se jednou promyje 30 ml vody, vysuší se pomocí síranu hořečnatého a odpaří se. Po sloupcové chromatografii na silikagelu za použití směsi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH = 100 : 2 se získá 114 mg (39 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě žluté pevné látky.

R<sub>f</sub> = 0,42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH = 100 : 2)  
teplota tzání : > 230 °C .

P ř í k l a d XVII

N-allyl-N-Boc-2-amino-6-brom-1,8-nafthyridin



Pod argonovou atmosférou se suspenduje 9,7 mg hydridu sodného (80% v oleji; 0,324 mmol) ve 2 ml absolutního THF a ochladí se na teplotu 0 °C . Potom se pomalu přidá roztok 100 mg (0,308 mmol) sloučeniny z příkladu XVI ve 3 ml absolutního THF a reakční směs se míchá po dobu 10 minut při teplotě 0 °C a po dobu 15 minut při teplotě místnosti.

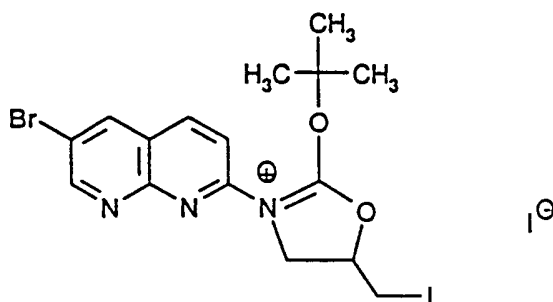
Potom se přidá 10 mg tetrabutylamoniumjodidu a 32  $\mu$ l (0,37 mmol) allylbromidu a reakční směs se nechá míchat přes noc při teplotě místnosti.

Potom se směs smísí s vodou, extrahuje se třikrát 25 ml ethylesteru kyseliny octové, vysuší se pomocí síranu hořečnatého a zahustí se. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití směsi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{CH}_3\text{OH}$  = 100 : 1,5 . Získá se takto 84 mg (75 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny.

$R_f$  = 0,22 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{CH}_3\text{OH}$  = 100 : 2)  
teplota tání : 114 °C .

P ř í k l a d XVIII

3-(6-brom-1,8-nafthyridin-2-yl)-5-jodomethyl-2-terc.-butoxy-oxazolinium-jodid



V zateměné baňce se pod argonovou atmosférou rozpustí 74 mg (0,203 mmol) sloučeniny z příkladu XVII v 5 ml chloroformu a potom se přidá 129 mg (0,508 mmol) jodu a nechá se míchat přes noc.

Potom se tato směs smísí s 5 ml 20% roztoku thiosíranu sodného, organická fáze se oddělí a zahustí se. Získaný zbytek se rozmíchá s vodou, odsaje se a promyje se vodou.

po vysušení za vysokého vakua se získá 99 mg v názvu uvedené sloučeniny.

Teplota tání : 210 °C (rozklad)

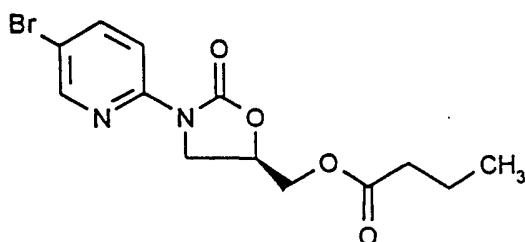
<sup>13</sup>C-NMR(DMSO, 75 MHz): 156,2 (d); 153,2 (s); 148,3 (s); 148,2 (d); 142,5 (s); 141,1 (d); 120,5 (s); 118,5 (s); 113,6 (d); 86,5 (s); 59,0 (d); 52,6 (t); 27,4 (q); 7,9 (t);

MS (FAB): 492 (62), 490 (50), 436 (100).

## Výrobní příklady

### P ř í k l a d 1

(5R)-3-(5-brom-pyridin-2-yl)-5-butyloxy-methyl-oxazolidin-  
-2-on



Suspense 2,17 g (25 mmol) bromidu lithného a 5,46 g (25 mmol) tributylfosfinoxydu v 73 ml xylenu se vaří po dobu jedné hodiny na odlučovači vody. K této směsi se potom za varu přikape směs 58,5 ml (0,42 mol) triethylaminu a 66,6 g (0,42 mol) (R)-glycidylbutyrátu. Současně se během 20 minut po částech přidá 98,2 g (0,42 mol) sloučeniny z příkladu I. Po ukončení přidavku se reakční směs ještě míchá po dobu jedné hodiny za varu pod zpětným chladičem, načež se nechá ochladit na teplotu místnosti a rozpouštědlo se ve vakuu odpaří. Po chromatografii zbytku na 1 kg silikagelu (toluen : ethylacetát 95 : 5) se získá 37,9 g (26 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

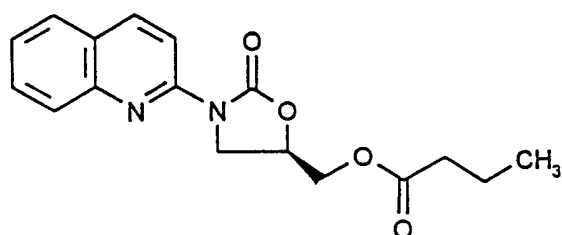
$R_f = 0,43$  (toluen : ethylacetát 4 : 1)

MS (FAB)  $m/z = 343$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 0,81$  (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,5 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO); 2,29 (t, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO); 3,91 (dd, J = 7 Hz, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,25 (dd, J = 9 Hz, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O); 4,97 (m, 1H, H-5); 8,08 (d, J = 1 Hz, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,50 (d, J = 1 Hz, pyridyl H-6).

P ř í k l a d 2

(5R)-3-(chinolin-2-yl)-5-butyryloxymethyl-oxazolidin-2-on



Suspense 51 mg (0,06 mmol) bromidu lithného a 126 mg (0,06 mmol) tributylfosfinoxydu v 10 ml 1,3-dichlorbenzenu se vaří po dobu jedné hodiny na odlučovači vody. K této směsi se potom za varu (lázeň 220 °C) přikape během 10 minut směs 1,42 ml (10,0 mol) (R)-glycidylbutyrátu a 19,82 g (10,0 mmol) azidu z příkladu IV v 17 ml 1,3-dichlorbenzenem (silný vývin plynu) . Po ukončení přidavku se reakční směs ještě míchá po dobu 30 minut za varu pod zpětným chladičem, načež se nechá ochladit na teplotu místnosti a rozpouštědlo se ve vakuu odpaří. Po chromatografii zbytku na 175 g silikagelu (toluen : ethylacetát 9 : 1) se získá 2,51 g (80 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě světlé olejovité kapaliny.

$R_f = 0,34$  (toluen : ethylacetát 9 : 1)

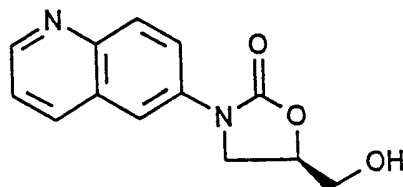
$R_f = 0,20$  (dichlormethan)

MS (FAB)  $m/z = 315$  (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  = 0,82 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1,57 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 2,29 (t,  $J$  = 7 Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4,25 (dd,  $J$  = 6,5, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,4 - 4,5 (m, 3H, H-4,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 5,00 (m, 1H, H-5); 7,48 (m, 1H, H arom); 7,68 (m, 1H, H arom); 7,83 (d,  $J$  = 7 Hz, 2H, Chinolin H-6,7); 8,25 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H, Chinolin H-3); 8,36 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H, Chinolin H-4).

### P ř í k l a d 3

(5R)-3-(chinolin-6-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



Michaný roztok 3,28 g (11,78 mmol) 6-benzyloxy-karbonylamino-chinolinu a 1 mg 1,10-pentathrolinhydrátu ve 30 ml bezvodého THF, ochlazený na teplotu  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se smísí až do přeměny barvy pomalu se 4,70 ml (11,78 mmol) 2,5 M roztoku n-butyllithia v n-hexanu. Potom se přikape 1,67 ml (11,78 mmol) (R)-glycidylbutyrátu a reakční směs se nechá v průběhu 16 hodin zahřát na teplotu místnosti. potom se během 15 minut přikape 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 60 ml ethylesteru kyseliny octové, spojené organické fáze se dvakrát promyjí vždy 50 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se pomocí síranu hořečnatého. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu, rozetření zbytku s diethyletherem a překrytí 25 ml ethylalkoholu se získá 1,30 g (45 % teorie) v

názvu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání : 165 °C

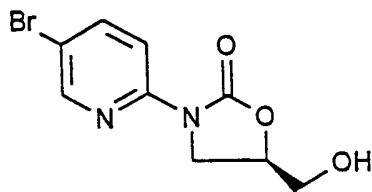
R<sub>f</sub> = 0,08 (toluen : ethylacetát 1 : 4)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>) m/z = 245 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ = 3,6 - 3,8 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O); 4,00 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,25 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,78 (m, 1H, H-5); 5,25 (t, J = 6 Hz, 1H, OH); 7,52 (dd, J = 6, 9 Hz, 1H, Chinolin H-3); 7,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H, Chinolin H-5); 8,02 (d, J = 10 Hz, 1H, Chinolin H-8); 8,3 (m, 2H, Chinolin H-4,7); 8,82 (m, 1H, Chinolin H-2).

#### P ř í k l a d 4

(5R)-3-(5-brom-pyridin-2-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



Rožtok 19,6 g (57,3 mmol) sloučeniny z příkladu 1 ve 125 ml bezvodého methylalkoholu se smísí se 185 mg (0,57 mmol) uhličitanu cesného a reakční směs se míchá po dobu 5 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odpaří a získaný zbytek se rozmíchá se 30 ml diethyletheru. Získaná sraženina se oddělí filtrací, promyje se 25 ml vody a 5 ml diethyletheru a za vysokého vakua se usuší. Získá se takto 10,73 g (69 % teorie) v

názvu uvedené sloučeniny ve formě světlých krystalů.

Teplota tání : 123 - 124 °C

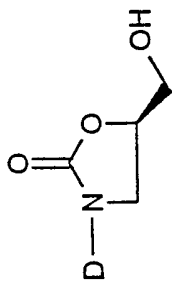
R<sub>f</sub> = 0,09 (toluen : ethylacetát 4 : 1)

MS (DCl, NH<sub>3</sub>) m/z = 273 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 3,68 (d, J = 5,9 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>O); 3,87 (dd, J = 4, 9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O); 4,06 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,26 (dd, J = 9, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,75 (m, 1H, H-5); 7,92 (dd, J = 1,5 Hz, 10 Hz, 1H, Pyridyl H-3); 8,12 (d, J = 10 Hz, 1H, Pyridyl H-4); 8,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H, Pyridyl H-6).

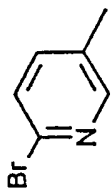
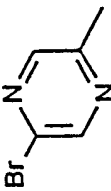
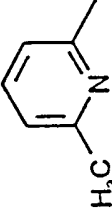
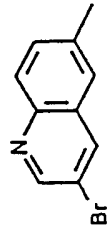
Stejnými způsoby, jako je popsáno v předchozích příkladech, se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 1 .

Tabulka 1

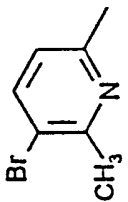
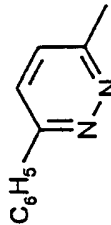
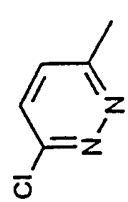


Př.	D	analogicky dle postupu (reagencie)	výtěžek (% teor.)	t.t. [°C]	R <sub>f</sub> / rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
5		4 (Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	63	159	0,28, II (1:1)	245
6		4 (Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	29	174	0,44, II (0:100)	246
7		4 (NaHCO <sub>3</sub> )	5	amorph	0,20, II (1:1)	274

T a b u l k a 1 (pokračování)

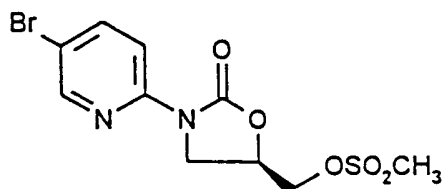
Př.	D	analogicky dle post. (reagencie)	výtěžek (% teor.)	t.t. (°C)	R <sub>f</sub> / rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
8		3 (BuLi)	60	185-187	0,34, I (100:5)	272
9		3 (BuLi)	12	-	0,19 II (1:1)	274
10		3 (BuLi)	78	144	0,32 I (95:5)	209
11		3 (BuLi)	86	205 u.Z.	0,25 I (100:5)	

T a b u l k a 1 (pokračování)

Př.	D	analogicky dle post. (reagencie)	výtěžek (% teor.)	t. t. (°C)	R <sub>f</sub> / rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M+II) <sup>+</sup>
12		3 (BuLi)	1	107	0,18 II (7:3)	287
13		3 (BuLi)	28	158	0,29 II (1:1)	218
14		3 (BuLi)	19	121	0,22 II (1:1)	230

P ř í k l a d 15

(5R)-3-(5-brom-pyridin-2-yl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on



Míchaný roztok 10,5 g (38,44 mmol) sloučeniny z příkladu 4 a 6,40 ml (46,14 mmol) triethylaminu ve 36 ml bezvodého dichlormethanu, ochlazený na teplotu 0 °C, se pomalu smísí se 3,27 ml (42,28 mmol) chloridu kyseliny methansulfonové. Reakční směs se míchá po dobu 10 minut při teplotě 0 až 5 °C a potom se vlije do 50 ml ledové vody. Organická fáze se oddělí, promyje se 20 ml roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 20 ml ledové vody a vysuší se přes síran hořečnatý. Rozpuštědlo se ve vakuu odpaří, získaný zbytek se rozmíchá s 50 ml diethyletheru, odsaje se a za vysokého vakua se vysuší. získá se takto 12,8 g (95 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání : 138 až 138,5 °C

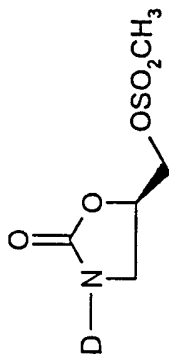
$R_f = 0,65$  (dichlormethan : methylalkohol 95 : 5)

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ )  $m/z = 351$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO)  $\delta = 3,25$  (s, 3H,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ); 3,91 (dd,  $J = 7, 10$  Hz, 1H, H-4 trans); 4,27 (dd,  $J = 10, 10$  Hz, 1H, H-4 cis); 4,52 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 5,02 (m, 1H, H-5); 8,09 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,52 (s, 1H, Pyridyl H-6).

Způsobem popsaným v příkladě 15 se získají z odpovídajících alkoholů methansulfonáty, uvedené v následující tabulce 2 .

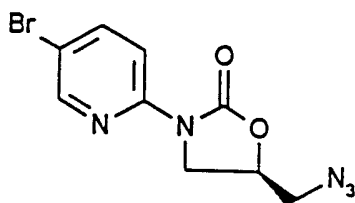
T a b u l k a 2



Př.	D	výtěžek (% teor.)	t. t. [°C]	R <sub>f</sub> / rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
16		98	158	0,42, II (1:1)	323
17		73	143	0,14, II (1:9)	323
18		95	-	0,32, I (100:3)	

P ř í k l a d 19

(5R)-3-(5-brom-pyridin-2-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on



Míchaný roztok 12,5 g (35,6 mmol) sloučeniny z příkladu 15 ve 48 ml bezvodého DMF se smísí se 3,01 g (46,28 mmol) azidu sodného a reakční směs se míchá po dobu 3 hodin při teplotě 70 °C . potom se směs ochladí na teplotu místnosti a vmíchá se do 100 ml ledové vody. Vytvořená sraženina se oddělí filtrací, promyje se 50 ml vody a 20 ml petroletheru a na vzduchu se usuší. Získá se takto 10,1 g (95 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě světlých krystalů.

Teplota tání : 64 - 67 °C

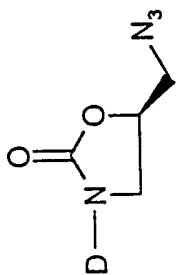
$R_f = 0,63$  (toluen : ethylacetát 2 : 3)

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ )  $m/z = 298$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta = 3,73$  (m, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 3,87 (dd, J = 6, 8 Hz, 1H, H-4 trans); 4,22 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H, H-4 cis); 4,92 (m, 1H, H-5); 8,08 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,51 (s, 1H, Pyridyl H-6).

Stejně jako je popsáno v příkladě 19 se z odpovídajících methansulfonátů získají azidy, uvedené v následující tabulce 3 .

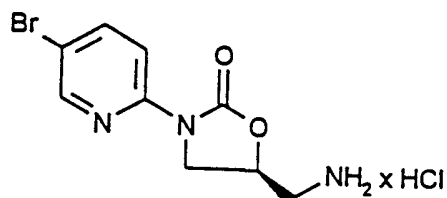
Tabulka 3



Př.	D	výtěžek (% teor.)	t.t. [°C]	R <sub>f</sub> / rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
20		98	107	0,56, II (4:1)	270
21		89	92	0,20, II (1:9)	270
22		82	80		298

P ř í k l a d 23

Hydrochlorid (5S)-3-(5-brom-pyridin-2-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-onu



Míchaný roztok 10,1 g (33,9 mmol) sloučeniny z příkladu 19 v 16,5 ml 1,2-dimethoxyethanu se zahřeje na teplotu 50 °C . Potom se pomalu přikape 4,68 ml (4,70 mmol) trimethylfosfitu (vývin plynu) a po ukončení přidavku se reakční směs míchá po dobu 2 hodin při teplotě 90 °C . Nyní se přikape 6,6 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové a míchá se další 2 hodiny při teplotě 90 °C . Směs se ochladí na teplotu místnosti, vytvořená sraženina se oddělí filtrací, promyje se dvakrát 10 ml 1,2-dimethoxyethanu a za vysokého vakua se usuší nad hydroxidem sodným. Získá se takto 8,9 g (85 %) v názvu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání : 260 - 262 °C

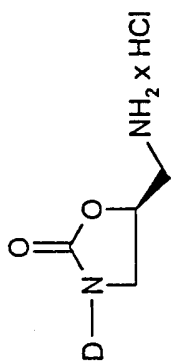
$R_f = 0,53$  (acetonitril : voda 4 : 1)

MS (EI)  $m/z = 271$  ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $D_6$ -DMSO)  $\delta = 3,28$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ); 3,93 (dd, J 7, 9 Hz, 1H, H-4 trans); 4,28 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H, H-4 cis); 5,00 (m, 1H, H-5); 8,05 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,5 (m, 3H,  $\text{NH}_2$ , Pyridyl H-6).

Stejně jako je popsáno v příkladě 23 se získají reakcí odpovídajících azidů sloučeniny, uvedené v následující tabulce 4 .

T a b u l k a 4

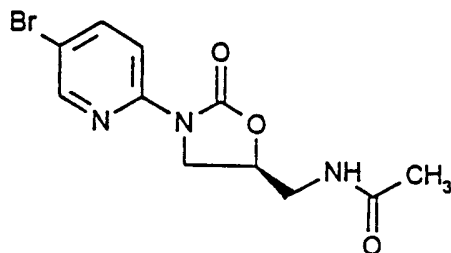


Př.	D	výtěžek (% teor.)	t. t. [°C]	R <sub>f</sub> / rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
24		62	216	0,54, II (4:1)	243 <sup>a)</sup>
25		87	80	0,12, II (4:1)	244
26		79		0,13, I (100:3)	-

a) MS (EI) m/z = (M<sup>+</sup>)

P ř í k l a d 27

(5S)-3-(5-brom-pyridin-2-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on



Míchaný roztok 8,90 g (28,84 mmol) sloučeniny z příkladu 23 ve 35 ml THF se smísí s roztokem 1,03 g (25,73 mmol) hydroxidu sodného v 8,4 ml vody. K této směsi se při teplotě 0 až 5 °C pomalu přikape 2,68 ml (28,30 mmol) acetanhydridu ve 3 ml THF a hodnota pH se udržuje současným přidavkem 5 N vodného roztoku hydroxidu sodného na 9. Dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a potom se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Získaný zbytek se dokrát dobře rozmíchá se vždy 20 ml vody, oddělí se a za vysokého vakua se nad sicapentem usuší. Získá se takto 8,90 g (98 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání : 166 - 168 °C

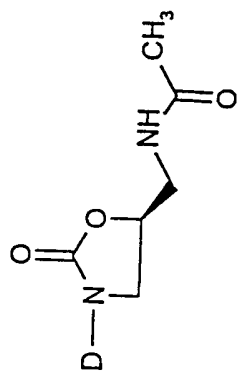
R<sub>f</sub> = 0,57 (acetonitril : voda 95 : 5)

MS (EI) m/z = 313 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ = 1,82 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,42 (t, J = 6,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3,84 (dd, J = 7, 9 Hz, 1H, H-4 trans); 4,18 (dd, J 0 9, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,75 (m, 1H, H-5); 8,05 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,23 (m, 1H, NHCO); 8,50 (s, 1H, Pyridyl H-6).

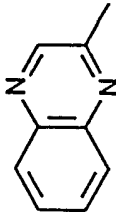
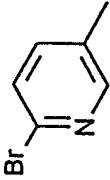
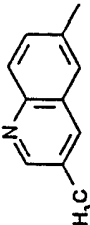
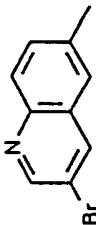
Stejně jako je popsáno v příkladě 27 se získají acylací odpovídajících aminů sloučeniny, uvedené v následující tabulce 5 .

T a b u l k a 5



Př.	D	výtěžek (% teor.)	t. t. [°C]	R <sub>f</sub> / rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
28		80	187	0,44, I (9:1)	286
29		42	146	0,33, I (9:1)	286

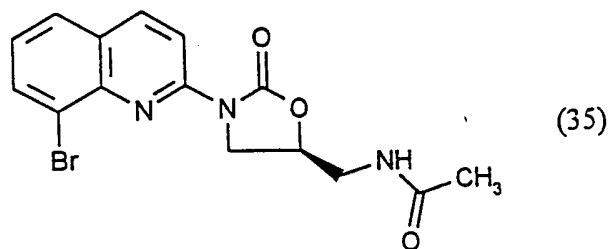
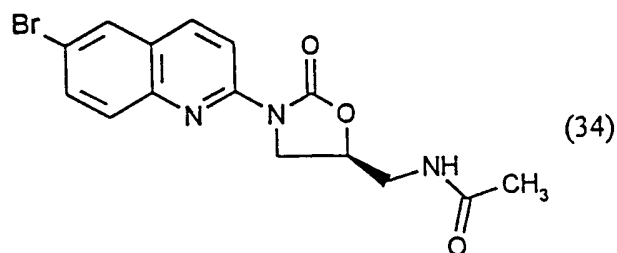
T a b u l k a 5 (pokračování)

Př.	D	výtěžek (% teor.)	t.t. [°C]	R <sub>f</sub> / rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
30		94	242	0,58 III (9:1)	286 a)
31		56	133	0,22 I (100:5)	
32		15	153 u. Zers.	0,33 II (1:1)	
33		90	202	-	365

P ř í k l a d 34 a 35

(5S)-3-(6-brom-chinolin-2-yl)-5-acetaminomethyl-oxazolidin-  
-2-on a

(5S)-3-(8-brom-chinolin-2-yl)-5-acetaminomethyl-oxazolidin-  
-2-on



K míchanému roztoku 4,38 g (15,20 mmol) sloučeniny z příkladu 28 v 87 ml chloroformu a 56 ml acetonitrilu, ochlazenému na teplotu 0 °C, se přidá 4,36 g (19,73 mmol) trifluoracetátu stříbrného. Potom se přikape v průběhu 15 minut 0,78 ml (15,20 mmol) roztoku bromu ve chloroformu. Ledová lázeň se odstraní a reakční směs se míchá po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se potom směs vmíchá do 100 ml ethylesteru kyseliny octové, promyje se dvakrát vždy 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml roztoku chloridu sodného a organická fáze se vysuší pomocí síranu hořečnatého. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odpaří a získaný zbytek se roz-

míchá s 50 ml směsí diethyletheru a n-pentanu. Sraženina se oddělí filtrací a za vysokého vakua se usuší. Získá se takto 5,43 g (98 % teorie) v názvu uvedených sloučenin jako směr isomerů. Dělení této směsi se provádí na 540 g silikagelu (ethylacetát) a získá se

2,70 g (43 %) nepolárního 8-brom-isomeru ve formě bezbarvých krystalů

teplota tání : 211 °C

$R_f = 0,29$  (ethylacetát)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>) m/z = 364 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ = 1,85 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH); 4,01 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,45 (dd, J = 9, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,85 (m, 1H, H-5); 7,45 (t, J = 7 Hz, 1H, Chinolin H-6); 7,99 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H, Chinolin H-7); 8,11 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H, Chinolin H-5); 8,29 (m, 1H, NHCO); 8,43 (m, 2H, Chinolin H-3,4).

a 1,02 g (16 %) polárního 6-brom-isomeru

teplota tání : 210 - 213 °C

$R_f = 0,22$  (ethylacetát)

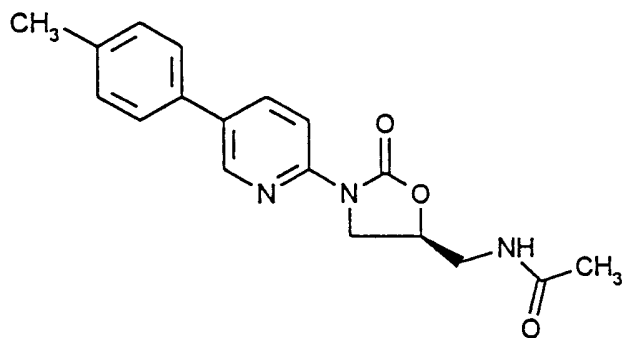
MS (DCI, NH<sub>3</sub>) m/z = 364 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ = 1,85 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 4,00 (dd, J = 6, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,36 (dd, J = 9, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,80 (m, 1H, H-5); 7,8 (m, 2H, Chinolin H-7,8); 8,21 (d, J = 1 Hz, 1H, Chinolin H-5); 8,27 (m, 1H, NHCO); 8,37 (s, 2H, Chinolin H-3,4)

jakož i 830 mg (13 %) směsné frakce obou isomerů.

P ř í k l a d 36

(5S)-3-[5-(4-methylfenyl)-pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomet-  
hyl-oxazolidin-2-on



Míchaný roztok 943 mg (3,00 mmol) sloučeniny z pří-  
kladu 27 a 530 mg (3,90 mmol) kyseliny 4-methylfenyl-  
-boronové v 15,4 ml THF se smísí se 104 mg (0,09 mmol)  
tetrakis(trifenylfosfin)palladia a reakční směs se vaří po  
dobu jedné hodiny pod zpětným chladičem. Potom se přidá  
2,07 ml (4,14 mmol) 2 M roztoku uhličitanu sodného a za-  
hřívá se po dobu 30 hodin k varu pod zpětným chladičem.  
Potom se směs ochladí, rozpouštědlo se ve vakuu odpaří a zí-  
skaný zbytek se čistí chromatografií na 88 g silikagelu  
(ethylacetát) . Po překrystalisování z ethylalkoholu se  
získá 582 mg (60 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve  
formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání : 186 - 188 °C

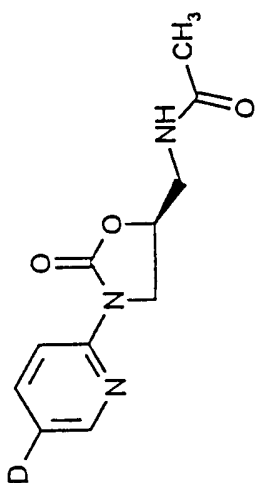
$R_f = 0,18$  (ethylacetát)

MS (EI)  $m/z = 325$  (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 1,85$  (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  
3,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3,91 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,25 (dd, J = 10, 10  
Hz, 1H, H-4 cis); 4,77 (m, 1H, H-5); 7,30, 7,61 (AB, J<sub>AB</sub> = 9 Hz, 4H, Toly-H);  
8,15 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,28 (bt, J = 6 Hz, 1H, NHCO); 8,68 (m, 1H, Pyridyl  
H-6).

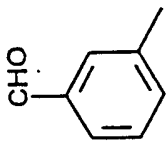
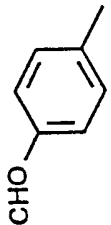
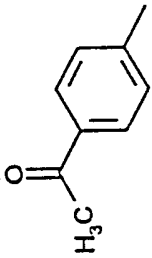
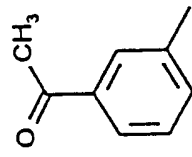
Analogicky jako je popsáno v příkladě 36 se vyrobí sloučeniny, uvedené v následujících tabulkách 6 a 7 .

Tabulka 6

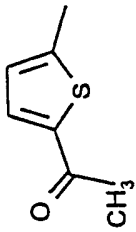
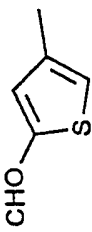
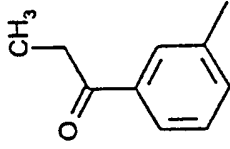
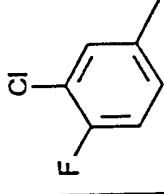


Př.	D	výtěžek (% teor.)	t. t. (°C)	R <sub>f</sub> (Ethylacetát)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
37		42	145	0,20	312
38		65	70	0,16	340

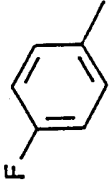
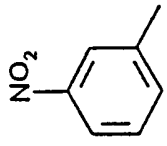
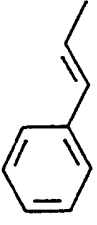
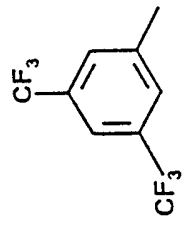
T a b u l k a 6 (pokračování)

Př.	D	výtěžek (% teor.)	t. t. . . (°C)	R <sub>f</sub> (Ethylacetát)	MS (FAB) m/z (M+II) <sup>+</sup>
39	<p>CHO</p> 	57	162	0,17	340
40	<p>CHO</p> 	54	120	0,15	340
41	<p>H<sub>3</sub>C</p> 	29	221,5	0,11	354
42	<p>O=CH<sub>3</sub></p> 	60	154	0,10	354

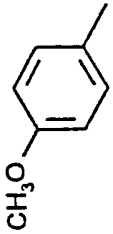
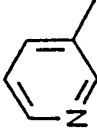
T a b u l k a 6 (pokračování)

Př.	D	výtěžek (% teor.)	t. t. (°C)	R <sub>f</sub> (Ethylacetát)	MS (FAB) m/z (M+II) <sup>+</sup>
43		31	223	0,10	360
44		30	185	0,10	346
45		65	193	0,18	368
46		11	139	0,19	364

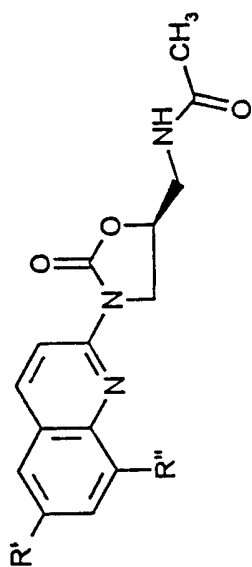
T a b u l k a 6 (pokračování)

Př.	D	výtěžek (% teor.)	t. t., (°C)	R <sub>f</sub> (Ethylacetát)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
47		63	153	0,17	330
48		52	118	0,15	357
49		49	189	0,17	338
50		33	186	0,25	448

T a b u l k a 6 (pokračování)

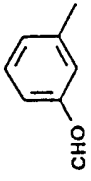
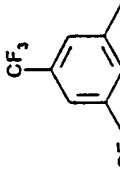
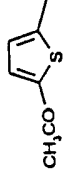
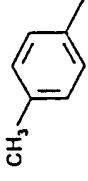
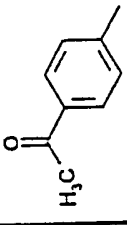
Př.	D	výtěžek (% teor.)	t. t. (°C)	R <sub>f</sub> (Ethylacetát)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
51	 <chem>COC1=CC=C(C)C=C1</chem>	50	180	0,14	342
52	 <chem>CC1=CC=NC=C1</chem>	46	-	0,33 I (9:1)	313

Tabulka 7



Př.	R'	R''	výtěžek (% teor.)	t. t. (°C)	R <sub>f</sub> (Ethylacetát)	MS (DCI, NH <sub>3</sub> ) m/z (M+H) <sup>+</sup>
53		H	37	245	0,15	410
54		H	33	236	0,19	390
55		H	44	232	0,23	376

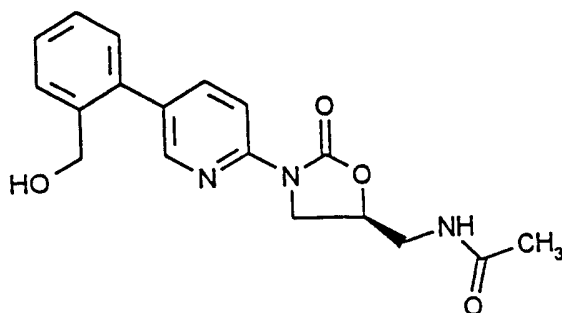
T a b u l k a 7 (pokračování)

Př.	R'	R''	výtěžek (% teor.)	t. t. (°C)	R <sub>f</sub> (Ethylacetát)	MS (DCI, NH <sub>3</sub> ) m/z (M+H) <sup>+</sup>
56	H		79	Schaum	0,25	390
57	H		47	208	0,54	498 <sup>a)</sup>
58	H		55	235	0,16	410
59	H		48	186	0,35	376
60		H	36	212	0,29	404

a) MS (FAB) m/z = (M+H)<sup>+</sup>

P ř í k l a d 61

(5S)-3-[5-(2-hydroxymethyl-fenyl)-pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



Míchaný roztok 88 mg (0,26 mmol) sloučeniny z příkladu 38 ve 3 ml methylalkoholu, chlazený na teplotu 0 °C, se smísí s 8 mg (0,20 mmol) natriumborhydridu a míchá se po dobu 4 hodin při teplotě 0 °C. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odpaří a získaný zbytek se čistí chromatografií na 9 g silikagelu (ethylacetát). Získá se takto 25 mg (27 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání : od 85 °C (rozklad)

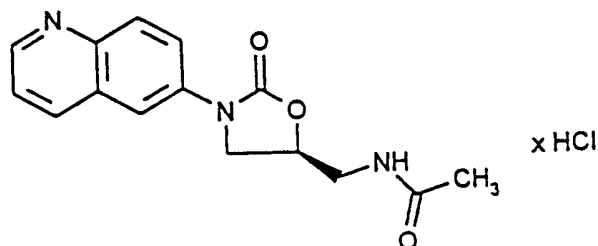
R<sub>f</sub> = 0,06 (ethylacetát)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>) m/z = 342 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ = 1,86 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 4,02 (dd, J = 8, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,28 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,40 (d, J = 6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O); 4,76 (m, 1H, H-5); 5,21 (t, 1H, OH); 7,3 - 7,6 (m, 4H, H arom); 8,91 (dd, J = 1,5, 9 Hz, 1H, Pyridyl H-4); 8,12 (d, J = 9 Hz, 1H, Pyridyl H-3); 8,27 (m, 1H, CONH); 8,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H, Pyridyl H-6).

P ř í k l a d 62

Hydrochlorid (5S)-3-(chinolin-6-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-onu

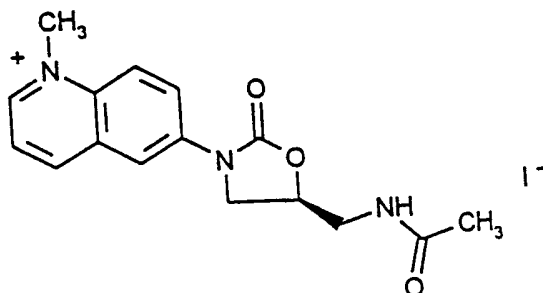


K míchanému roztoku 285 mg (1,00 mmol) sloučeniny z příkladu 29 v 5 ml bezvodého dioxanu se přikape 5 ml 1 N roztoku plynného chlorovodíku v diethyletheru. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti, potom se přidá 20 ml diethyletheru, dobře se promíchá a vytvořená sraženina se oddělí filtrací. Tato sraženina se rozpustí ve 30 ml vody, roztok se protlačí přes "Milipore-Membran" (0,2  $\mu$ ) a mrazově se vysuší. Získá se takto 300 mg (93 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvého lyofilisátu, který se vysuší za vysokého vakua nad hydroxidem sodným.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 2,02 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 3,71 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 4,15 (dd,  $J$  = 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,43 (dd,  $J$  = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 5,02 (m, 1H, H-5); 8,07 (dd,  $J$  = 6, 9 Hz, 1H, Chinolin H-3); 8,16 (d,  $J$  = 1 Hz, 1H, Chinolin H-5); 8,23 (d,  $J$  = 10 Hz, 1H, Chinolin H-8); 8,50 (dd,  $J$  = 1, 10 Hz, 1H, Chinolin H-7); 9,05 (m, 2H, Chinolin H-2, 4).

P ř í k l a d 63

Jodid (5S)-3-(1-methyl-chinolin-6-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-onu



Míchaný roztok 314 mg (1,10 mmol) sloučeniny z příkladu 29 ve 3 ml bezvodého acetonitrilu se smísí s 0,35 ml (5,05 mmol) jodmethanu a směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, přičemž vznikne světlá sraženina. Ke směsi se přidá 50 ml diethyletheru, dobře se promíchá po dobu 10 minut, sraženina se oddělí filtrací, promyje se 5 ml diethyletheru a za vysokého vakua se vysuší. Získá se takto 451 mg (96 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě světlých krystalů.

Teplota tání : 196 °C (rozklad)

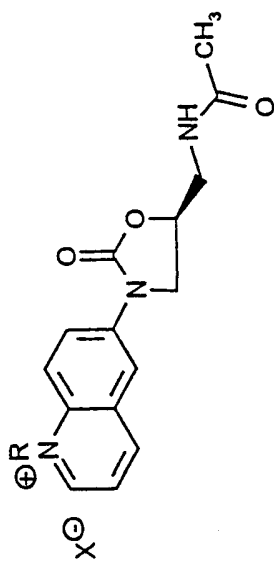
R<sub>f</sub> = 0,06 (acetonitril : voda 4 : 1)

MS (FAB): 300 (M<sup>+</sup>,100) volný kationt

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, TMS): 9,4 (d, J = 6 Hz, 1H); 9,22 (d, J = 8 Hz, 1H); 8,7 (dd, J = 12 Hz, J = 3 Hz, 1H); 8,56 (d, J = 12 Hz, 1H); 8,25 - 8,4 (m, 2H); 8,15 (dd, J = 8 Hz, J = 6 Hz, 1H); 4,8 - 4,95 (m, 1H); 4,62 (s, 3H); 4,33 (t, J = 10 Hz, 1H); 3,95 (dd, J = 10 Hz, J = 7 Hz, 1H); 3,45 - 3,57 (m, 2H); 1,83 (s, 3H).

Jak je popsáno v příkladě 63 se vyrobí sloučenina, uvedená v tabulce 8 .

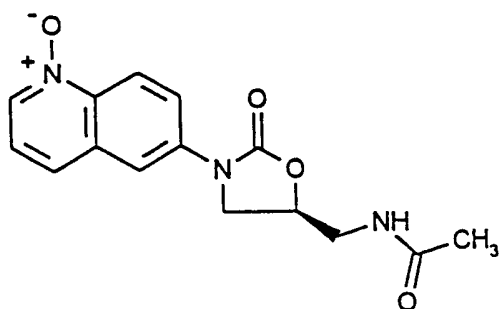
Tabulka 8



Př.	R-	X	výtěžek (%)	t. t. (°C)	R <sub>f</sub> , rozpouštědlo (poměr)	MS (FAB) m/z (M) <sup>+</sup>
64	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I	59	76	0,06, III (4:1)	314

P ř í k l a d 65

(5R)-3-(chinolin-6-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on-  
-N-1-oxid



Míchaný roztok 500 mg (1,75 mmol) sloučeniny z příkladu 29 v 5 ml dichlormethanu se smísí s 832 mg (3,85 mmol) 80% kyseliny n-chlorperbenzoové a reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Potom se reakční směs vmíchá do 20 ml 10% vodného roztoku siřičitanu sodného, vodná fáze se oddělí a ve vakuu se zahustí. Přidá se 25 ml toluenu a 1,5 g silikagelu a znovu se odpaří. Získaný zbytek se čistí chromatografií na 50 g silikagelu (dichlormethan : methylalkohol 4 : 1) . Produkt obsahující frakce se spojí a smísí se se 200 ml diethyletheru. Vytvořená sraženina se oddělí filtrací a za vysokého vakua se vysuší. Získá se takto 453 mg (86 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání : 191 °C (rozklad)

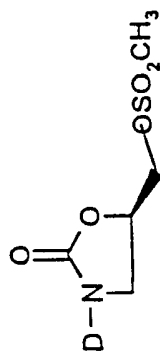
R<sub>f</sub> = 0,15 (dichlormethan : methylalkohol 9 : 1)

MS (FAB) m/z = 302 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,85 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3,91 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,28 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,82 (m, 1H, H-5); 7,3 - 7,5 (m, 2H); 7,9 (m, 1H); 8,0 (s, 1H, Chinolin H-5); 8,3 (m, 1H); 8,50 (m, 1H, Chinolin H-2).

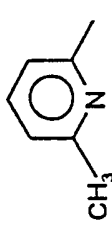
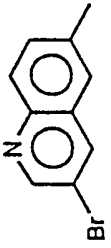
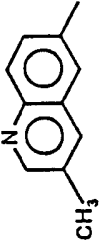
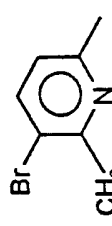
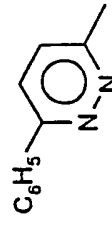
Analogicky jako je popsáno v příkladě 15 se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 9 .

T a b u l k a 9



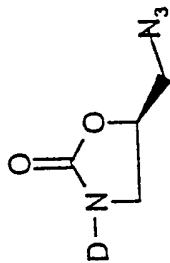
Př.	D	výtěžek (% teor.)	t.t. (°C)	R <sub>f</sub> /rozp. (poměr)	MS(FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
66		93	164	0,3 II (1:1)	324
67					

T a b u l k a 9 (pokračování)

Př.	D	výtěžek (% teor.)	t.t. (°C)	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS(FAB) m/z (M+II) <sup>+</sup>
68		96	Öl	0,43 II (2:3)	287
69		22	-	-	-
70		39	-	-	-
71		53	118	0,27 IV (7:3)	365
72		63	222	0,22 II (1:1)	350

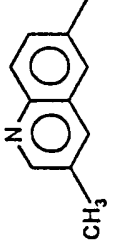
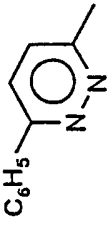
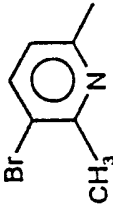
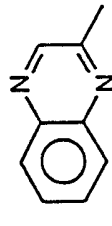
Analogicky jako je popsáno v příkladě 19 se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 10 .

T a b u l k a 10



Př.	D	výtěžek (% teor.)	t. t. (°C)	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS(FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
73		80	-	0,80 I (95:5)	233
74		50	-	0,28 II (1:1)	-

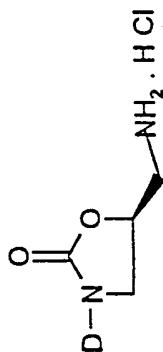
T a b u l k a 10 (pokračování)

Př.	D	výtěžek (% teor.)	t. t. (°C)	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS(FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
75		28	-	0,12 II (1:1)	-
76		96	144	0,60 IV	297
77		-	-	-	-
78		88	103	0,35 II (1:1)	270 <sup>a)</sup>

a) MS(EI) m/z = M<sup>+</sup>

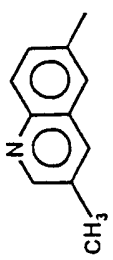
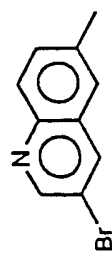
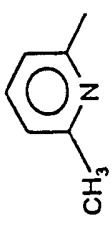
Analogicky jako je popsáno v příkladě 23 se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 11.

T a b u l k a 11



Př.	D	výtěžek (% teor.)	t.t. (°C)	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS(FAB) m/z (M+II) <sup>+</sup>
79		83	253	0,28 III (4:1)	224 <sup>b</sup>
80		75	273	0,24 III (4:1)	271

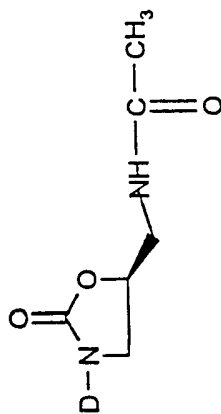
T a b u l k a 11 (pokračování)

Př.	D	výtěžek (% teor.)	t.t. (°C)	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS(FAB) m/z (M+II) <sup>+</sup>
81		98	-	-	-
82		75	-	-	-
83		75	-	0,21 III (9:1)	207 <sup>a)</sup>

a) MS(EI) m/z = M<sup>+</sup>

Analogicky jako je popsáno v příkladě 27 se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 12 .

T a b u l k a 12

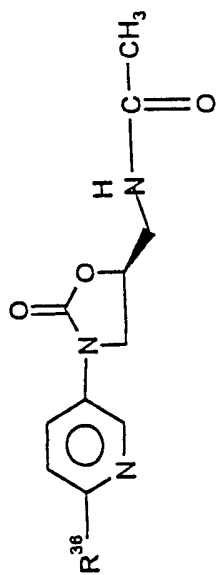


Př.	D	výtěžek (% teor.)	t.t. (°C)	R <sub>f</sub> . rozp. (poměr)	MS(FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
84		58	121	0,20 I (95:5)	249 <sup>a)</sup>
85		86	200	0,54 I (9:1)	313

a) MS(EI) m/z = M<sup>+</sup>

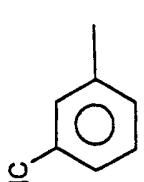
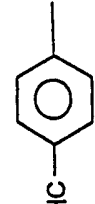
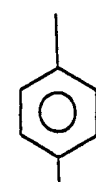
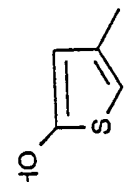
Analogicky jako je popsáno v příkladě 36 se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 13 a 14.

T a b u l k a 13

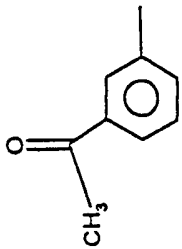

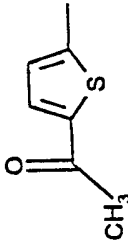
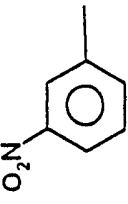


Př.	R <sup>36</sup>	výtěžek (% teor.)	t.t. (°C)	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS(FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
86		76	208	0,21 I (100:5)	353
87		93	202	0,26 I (100:5)	311

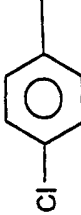
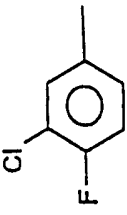

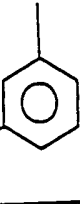
T a b u l k a 13 (pokračování)

Př.	R <sup>36</sup>	výtěžek (% teor.)	t.t. (°C)	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS(FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
88		88	194	0,18 I (100:5)	339
89		91	172	0,09 I (100:5)	339
90		99	205	0,24 I (100:5)	330
91		75	195	0,19 I (100:5)	346

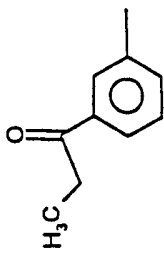
T a b u l k a 13 (pokračování)

Př.	R <sup>36</sup>	výtěžek (% teor.)	t.t. (°C)	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS(FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
92		84	204	0,23 I (100:5)	353
93		96	203	0,38 I (100:5)	325
94		54	>210	0,25 I (100:5)	359
95		66	204	0,29 I (100:5)	356

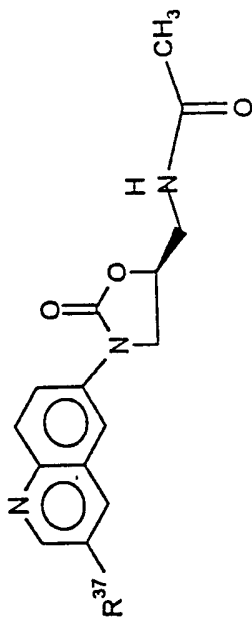
T a b u l k a 13 (pokračování)

Př.	R <sup>36</sup>	výtěžek (% teor.)	t. t. (°C)	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS(FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
96		82	206	0,34 I (100:5)	345
97		84	202	0,2 I (100:5)	363
98		92	190	0,25 I (100:5)	341
99		79	191	0,09 I (100:5)	326

T a b u l k a 13 (pokračování)

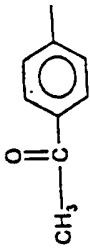
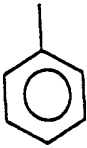
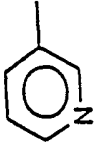
Př.	R <sup>36</sup>	výtěžek (% teor.)	t.t. (°C)	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS(FAB) m/z (M+II) <sup>+</sup>
100	 <chem>CC(=O)Cc1ccc(C)cc1</chem>	82	198	0,27 I (100:5)	367

Tabulka 14



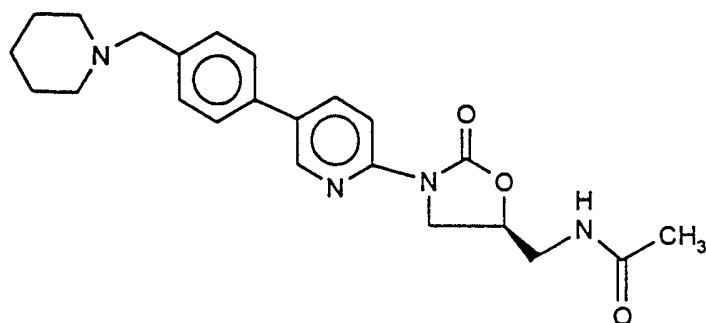
Př.	R <sup>37</sup>	výtěžek (% teor.)	t. t. (°C)	R <sub>f</sub> (Ethylacetát) (poměr)	MS(FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>
101		14	228	0,5 I (100:5)	380
102		64	159	0,35 I (100:5)	390

T a b u l k a 14 (pokračování)

Př. ...	R <sup>37</sup>	výtěžek (% teor.)	t. t. (°C)	R <sub>f</sub> (Ethylacetat) (poměr) ,	MS(FAB) m/z (M+II) <sup>+</sup>
103		40	207	0,21 I (100:5)	404
104		65	211	0,45 I (100:5)	-
105		18	200	0,4 I (100:5)	362

P ř í k l a d 106

(5S)-3-[5-(4-(piperidin-1-yl)-fenyl)-pyridin-2-yl]-acetyl-  
-aminomethyl-oxazolidin-2-on



K míchané suspensi 340 mg (1,00 mmol) aldehydu z příkladu 40 a 86 mg (1,00 mmol) piperidinu v 10 ml dichlormethanu se přidá 0,37 ml (1,26 mmol) tetraisopropoxytitanu a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, přičemž vznikne čirý roztok. Potom se rozpouštědlo ve vakuu odpaří, získaný zbytek se rozpustí ve 2 ml ethylalkoholu, přidá se 44 mg (0,67 mmol) natriumkyanoborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odpaří a získaný zbytek se vyjme do 40 ml směsi ethylesteru kyseliny octové a vody (1 : 1) . Organická fáze se oddělí, promyje se dvakrát vždy 10 ml vody a jednou 10 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se pomocí síranu hořečnatého. Po odpaření rozpouštědla a chromatografií získaného zbytku na 80 g silikagelu (dichlormethan : methylalkohol 9 : 1) se získá 187 mg (46 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání : 154 - 155 °C

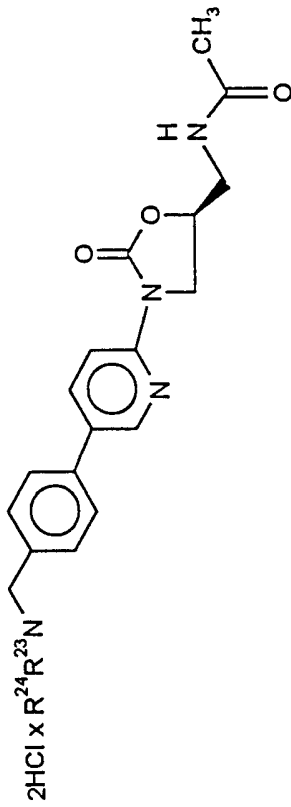
R<sub>f</sub> = 0,20 (dichlormethan : methylalkohol 9 : 1)

MS (FAB) m/z = 409 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,3-1,6 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1,84 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2,33 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N); 3,45 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N); 3,91 (dd, I = 8,10 N<sub>2</sub>, 1H, H-4 trans); 4,25 (dd, I = 10,10 N<sub>2</sub>, 1H, H-4 cis); 4,78 (m, 9H, H-5); 7,40, 7,68 (AB, I = 9 H<sub>2</sub>, Harom); 8,13 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,25 (m, 1H, NHCO); 8,70 (m, 1H, Pyridyl H-6).


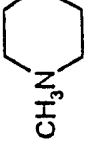
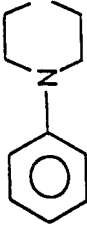
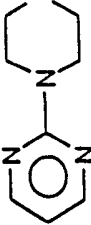
Stejně jako je popsáno v příkladě 106 se získají reduktivní aminací aldehydu z příkladu 40 a přeměnou na odpovídající hydrochloridy (analogicky jako v příkladě 62) sloučeniny, uvedené v následující tabulce 15 ve formě lyofilisátů.

T a b u l k a 15



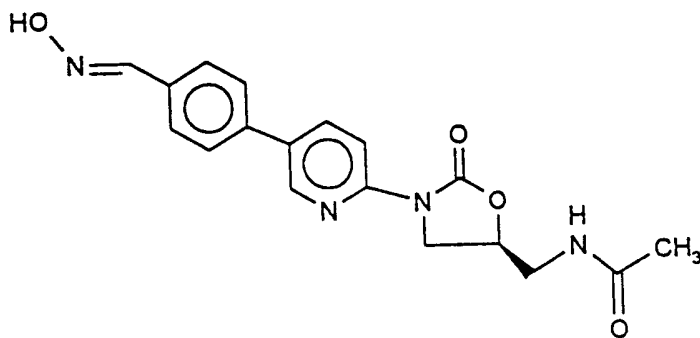
Př.	R <sup>23</sup> společně s R <sup>24</sup> nebo R <sup>23</sup> a R <sup>24</sup>	výtěžek (% teor.)	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS (FAB m/z (M + H) <sup>+</sup> )
107		41	0,11 I (9:1)	408
108		39	0,49 I (9:1)	410 <sup>ab</sup>

T a b u l k a 15 (pokračování)

Př.	R <sup>23</sup> společně s R <sup>24</sup> nebo R <sup>23</sup> a R <sup>24</sup>	výtěžek (% teor.)	R <sub>f</sub> / rozp. (poměr)	MS (FAB m/z (M + H) <sup>+</sup> )
109		20	0,15 I (9:1)	380 <sup>a)</sup>
110	 CH <sub>3</sub> N	27	0,11 I (9:1)	424
111		25	0,53 I (9:1)	486
112		20	0,49 I (9:1)	488

P ř í k l a d 113

(5S)-3-[5-(4-/hydroxyiminomethyl/-fenyl)-pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



Míchaná suspence 340 mg (1,00 mmol) aldehydu podle příkladu 40m v 15 ml ethylalkoholu se smísí s 0,33 ml (4,00 mmol) pyridinu a 278 mg (4,00 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu a po dobu jedné hodiny se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Směs se potom ochladí a smísí se s 15 ml vody. Vytvořená sraženina se oddělí filtrací, několikrát se promyje vodou a ve vakuu se nad sicapentem vysuší. Získá se takto 173 mg v názvu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání : 233 - 234 °C

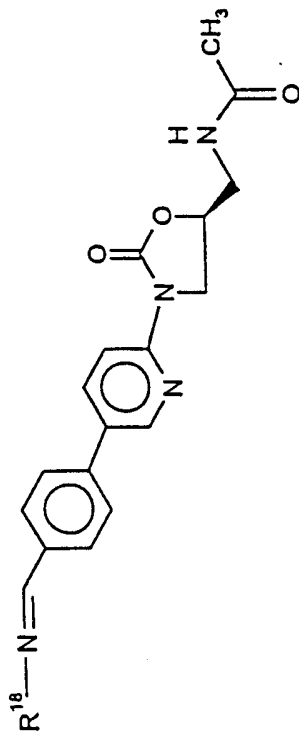
R<sub>f</sub> = 0,29 (dichlormethan : methylalkohol 9 : 1)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>) m/z = 355 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,85 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3,92 (dd, I = 8,10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,27 (dd, I = 10,10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,78 (m, 1H, H-5); 7,71, 7,79 (AB, I = 11Hz, 4H, Harom); 8,20 (m, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,26 (m, 1H, NHCO); 8,72 (bs, 1H, Pyridyl H-6).

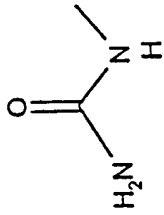
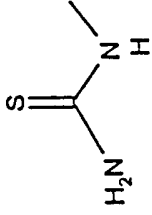
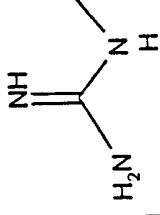
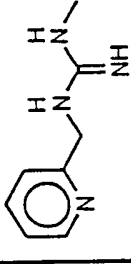
Stejně jako je popsáno v příkladě 113 se získají kondensací aldehydu z příkladu 40 sloučeniny, uvedené v následující tabulce 16 .

T a b u l k a 16



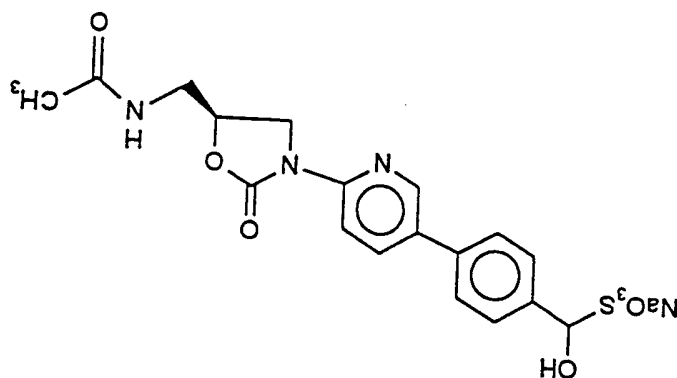
Př.	R <sup>18</sup>	výtěžek (% teor.)	t. t. [°C]	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M + H) <sup>+</sup>
114		90	206	0,14 I (9:1)	444

T a b u l k a 16 (pokračování)

Př.	R <sup>18</sup>	výtěžek (% teor.)	t.t. [°C]	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M + H) <sup>+</sup>
115		81	275	0,15 I (9:1)	397
116		92	272	0,35 I (9:1)	413
117		58	235	0,01 III ((8:2)	396
117 a)		96	255	0,05 I (9:1)	487

P ř í k l a d 118

Bisulfitový addukt (5S)-3-[5-(4-formyl-fenyl)-pyridin-2-yl]-  
-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-onu



Míchaná směs 232 mg (0,50 mmol) aldehydu z příkla-  
du 40 a 0,2 ml 39% vodného roztoku hydrogensířičitanu  
sodného ve 20 ml ethylalkoholu se zahřívá k varu pod zpět-  
ným chladičem. Po ochlazení se vytvořená sraženina oddělí  
filtrací, promyje se ethylalkoholem a ve vakuu se vysuší nad  
sicapentem. Získá se takto 225 mg (98 % teorie) v názvu  
vedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání : > 310 °C

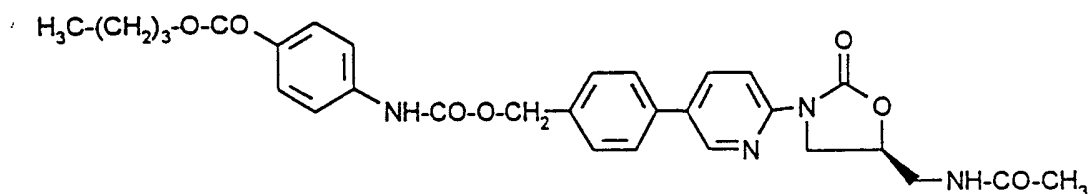
R<sub>f</sub> = 0,29 (dichlormethan : methylalkohol 9 : 1)

MS (FAB) m/z = 420 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,90 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,48 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>);  
3,92 (dd, I = 8,10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,26 (dd, I = 10,10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,75  
(m, 1H, H-5); 5,01 (d, I = 5Hz, 1H, CHOH); 5,92 (d, 5 Hz, 1H, CHOH); 7,57 (m,  
2H, Harom); 8,18 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,30 (m, 1H, NHCO); 8,70 (s, 1H,  
Pyridyl H-6).

P ř í k l a d 119

(5S)-3-[5-((4-(n-butyloxykarbonyl-fenyl)-aminokarbonyl)oxymethyl)-fenyl]-pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



Míchaný roztok 80 mg (0,25 mmol) alkoholu z příkladu 120 ve 35 ml dichlormethanu se smísí s 0,11 ml (0,77 mmol) triethylaminu a se 61 mg (0,28 mmol) 4-iso-kyanáto-n-butybenzoátu, přičemž vznikne voluminesní sraženina. míchá se dále po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, vytvořená sraženina se oddělí filtrací, promyje se třikrát vždy 5 ml dichlormethanu a vysuší se za vysokého vakua nad sicapentem. Získá se takto 82 mg (77 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání : 233 - 234 °C

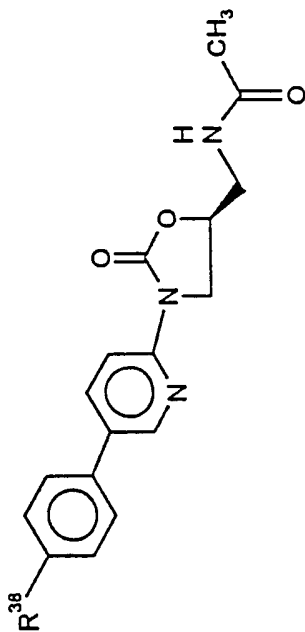
R<sub>f</sub> = 0,43 (dichlormethan : methylalkohol 9 : 1)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>) m/z = 561 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0,93 (t, I = 6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,82 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3,92 (dd, I 8,10 Hz, 1H, h-3 trans); 4,25 (m, 3H, 4 cis, CH<sub>2</sub>OCO); 4,75 (m, 1H, H-5); 5,25 (2, 2H, CH<sub>2</sub>O); 7,55, 7,61, 7,77, 7,90 (AB, I 10 Hz, 8H, C<sub>6</sub>NH<sub>4</sub>); 8,18 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,28 (m, 1H, NHCO); 8,73 (s, 1H, Pyridyl H-6); 10,23 (s, 1H, NHCOO).


Analogicky jako je popsáno ve výše uvedených příkladech se vyrábí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 17.

T a b u l k a 17



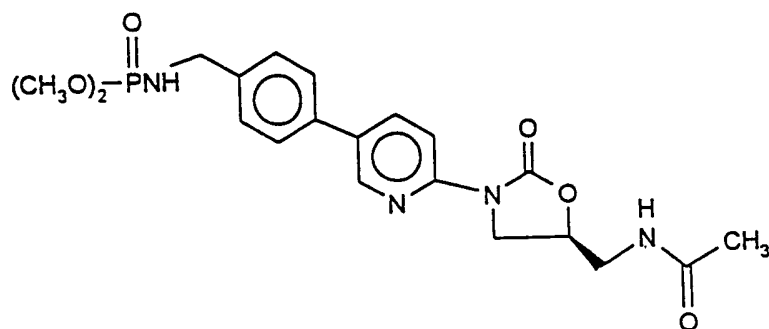
Př. ...	R <sup>38</sup>	výrobní postup podle př. ...	výtěžek (% teor.)	t. t. [°C]	Rf rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M+II)+
120	HO-CH <sub>2</sub> -	60	81	175	0,29 I (9:1)	342
121	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> -	15	86	168	0,42 I (9:1)	420
122	N <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	19	59	142	0,46 I (9:1)	367

T a b u l k a 17 (pokračování)

Pr. č.	R <sup>38</sup>	výrobní postup podle př.	výtěžek (% teor.)	t. t. [°C]	Rf. rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M+II)+
123	2 HCl x H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -	23	46		0,02 I (9:1)	341
124	CH <sub>3</sub> CONH-CH <sub>2</sub> -	27	68	215	0,24 I (9:1)	383
125	CHONH-CH <sub>2</sub> -	27				
126		15	76	amorph	0,32 I (9:1)	495

P ř í k l a d 127

(5S)-3-[5-(4-(dimethoxyfosforylamino-methyl)-fenyl)-pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



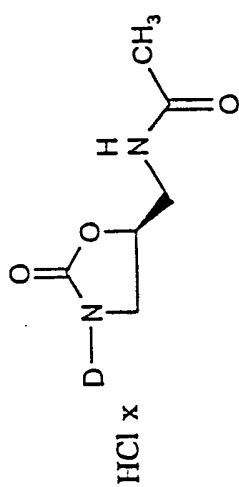
Míchaný roztok 310 mg (0,85 mmol) azidu z příkladu 122 v 1,5 ml dimethoxymethanu se zahřeje na teplotu 70 °C a pomalu se přikape 0,12 ml (1,02 mmol) trimethylfosfitu (vývin plynu) . Potom se reakční směs míchá po dobu 2 hodin při teplotě 70 °C , potom se ochladí a vlije se do 30 ml směsi ethylesteru kyseliny octové a vody 1 : 1 . Organická fáze se oddělí a vysuší se pomocí síranu hořečnatého. Po odpaření rozpouštědla a chromatografii zbytku na 15 g silikagelu (dichlormethan : methylalkohol 97 : 3) se získá 213 mg (56 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání : 131 - 132 °C

R<sub>f</sub> = 0,28 (dichlormethan : methylalkohol 9 : 1) .

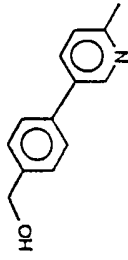
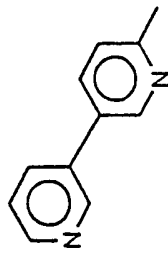
Stejně jako je popsáno v příkladě 62 se získají hydrochloridy, uvedené v následující tabulce 18 .

T a b u l k a 18



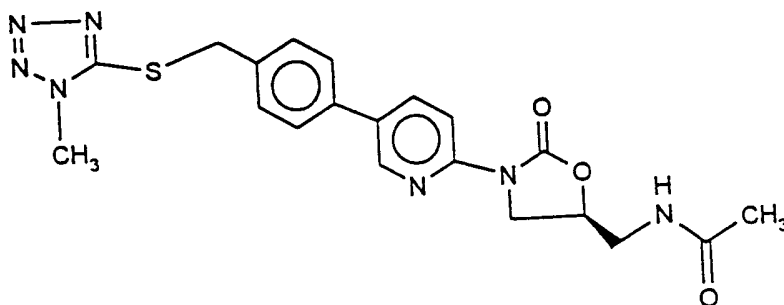
Př.	D	výtěžek (% teor.)	t. t. [°C]	R <sub>f</sub> / rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M + H) <sup>+</sup>
128		90	211	0,67 III (8:2)	365
129		81	Lyophilisát	0,58 II (9:1)	287

T a b u l k a 18 (pokračování)

Př.	D	výtěžek (% teor.)	t. t. [°C]	R <sub>f</sub> / rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M + H) <sup>+</sup>
130		86	Lyophilisát	0,30 I (9:1)	-
131		82	Lyophilisát	0,32 I (9:1)	313

P ř í k l a d 132

(5S)-3-[5-(4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-fenyl)-pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



Roztok 122 mg (0,29 mmol) mesylátu z příkladu 121 ve 2 ml acetonitrilu se smísí s 0,05 ml (0,32 mmol) triethylaminu a 36 mg (0,31 mmol) 1-methyltetrazol-5-thiolu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Potom se přidá 1 g silikagelu, rozpouštědlo se ve vakuu odpaří a získaný zbytek se chromatografuje na 10 g silikagelu (ethylacetát). Získá se takto 72 mg (57 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání : 154 - 155 °C

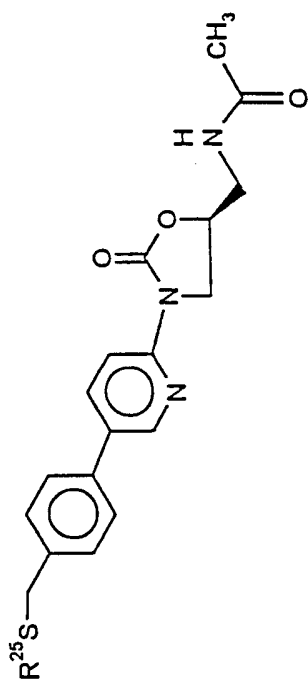
R<sub>f</sub> = 0,10 (ethylacetát)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>)m/z = 440 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,85 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3,89 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,91 (m, 1H, H-4 trans); 4,26 (dd, I . 10,10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,77 (m, 1H, H-5); 7,50, 7,68 (AB, I = 9 Hz, 4H, Harom); 8,16 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,25 (m 1H, NHCO); 8,70 (s, 1H, Pyridyl H-6).

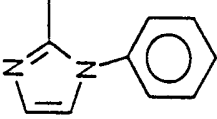
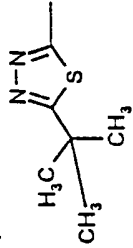
Stejně jako je popsáno v příkladě 132 se získají reakcí mesytlátu s odpovídajícími heteroarylthioly sloučeniny, uvedené v následující tabulce 19 .

Tabulka 19



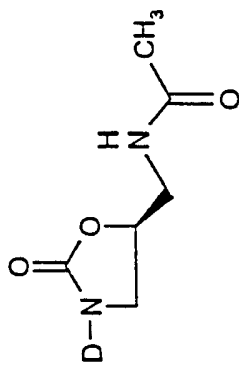
Př.	R <sup>25</sup>	výtěžek (% teor.)	t. t. [°C]	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M + H) <sup>+</sup>
133		60	172	0,15 IV	488

T a b u l k a 19 (pokračování)

Ř.	R <sup>25</sup>	výtěžek (% teor.)	t. t. [°C]	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M + II) <sup>+</sup>
134		40	101	0,40 I (95:5)	
135		55	164	0,15 IV	498

Stejně jako je popsáno v příkladě 65 se získají N-oxidy, uvedené v následující tabulce 20 .

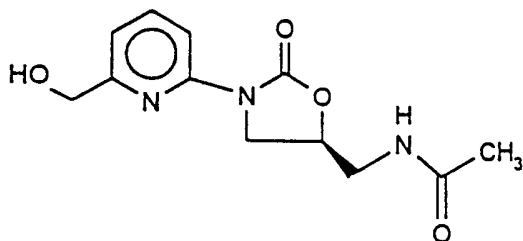
T a b u l k a 20



Př.	D	výtěžek (% teor.)	start. mater. z př.	t.t. [°C]	R <sub>f</sub> rozp. (poměr)	MS (FAB) m/z (M + II) <sup>+</sup>
136		83	49	173	0,06 I(9:1)	266

P ř í k l a d 137

(5S)-3-[6-(hydroxymethyl)-pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomet-  
hyl-oxazolidin-2-on



Míchaný roztok 5,80 g (21,88 mmol) N-oxidu z pří-  
kladu 136 v 50 ml bezvodého dimethylformamidu, ochlazený  
na teplotu 0 °C , se během 6 minut smísí s 18,50 ml  
(131,00 mmol) hydridu kyseliny trifluoroctové. Potom se  
chladicí lázeň odstraní a reakční směs se míchá po dobu  
jedné hodiny při teplotě místnosti. Potom se tato směs  
vmíchá do 130 ml ledového nasyceného roztoku uhličitanu  
sodného a po dobu jedné hodiny se dobře promíchá, přičemž se  
směs smí zahřát na teplotu místnosti. Vodná fáze se  
extrahuje osmkrát vždy 50 ml ethylesteru kyseliny octové  
a pětkrát vždy 50 ml dichlormethanu a spojené organické  
extrakty se vysuší pomocí síranu hořečnatého. Po odpaření  
rozpouštědla ve vakuu a chromatografii zbytku na 100 g si-  
likagelu (dichlormethan : methylalkohol 9 : 1) se získá  
5,79 g (98 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny ve formě  
světla žlutých krystalů.

Teplota tání : 138 °C

R<sub>f</sub> = 0,26 (dichlormethan : methanol 9 : 1)

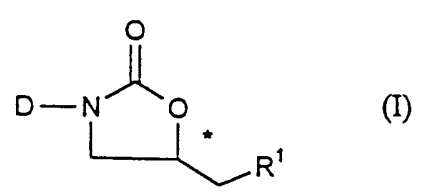
MS (DCI, NH<sub>3</sub>)m/z = 266 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,84 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N);  
3,82 (dd, I = 8,10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,20 (dd, I = 10,20, 1H, H-4 cis);  
4,50 (d, I = 6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 4,72 (m, 1H, H-5); 5,42 (t, I = 6 Hz, 1H,  
CH<sub>2</sub>OH); 7,21 (d, I = 8 Hz, 1H, Pyridyl-H); 7,90 (m, 2H, Pyridyl-H);  
8,25 (bt, I = 7 Hz, 1H, NHCO).

ÚŘAD  
 PRŮMYŠLOVÉHO  
 VÝZKUMU  
 ČESKOSLOVENSKA  
 Dosto  
 19 6 5  
 11 4 19 5 11  
 10

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Šestičlenné, dusík obsahující heteroaryl-oxazolidinony obecného vzorce I



ve kterém

R<sup>1</sup> značí azidoskupinu, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce -OR<sup>2</sup>, O-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> nebo -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

příčemž

R<sup>2</sup> značí přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo ochrannou skupinu hydroxyskupiny,

R<sup>3</sup> značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy a

R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> jsou stejné nebo různé a značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo ochrannou skupinu aminoskupiny,

nebo

$R^4$  nebo  $R^5$  značí skupinu vzorce  $-CO-R^6$  ,

příčemž

$R^6$  značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo vodíkový atom,

D značí přes uhlíkový atom přímo vázaný šestičlenný heterocyklus s alespoň jedním dusíkovým atomem, nebo přes uhlíkový atom přímo vázaný šestičlenný bicyklický nebo tricyklický aromatický zbytek s alespoň jedním dusík obsahujícím kruhem, nebo

$\beta$ -karbolin-3-yl , nebo přes šestičlenný kruh přímo vázanou indolizinylovou skupinu, přičemž cykleny jsou popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituované karboxyskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxykupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, alkylthioskupinou nebo acylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy, která sama může být substituována hydroxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxykupinou nebo acylovou skupinou s až 5 uhlíkovými atomy, nebo skupinou vzorce  $-NR^7R^8$  ,

příčemž

$R^7$  a  $R^8$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, formylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo acylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými

atomy,  
nebo společně s dusíkovým atomem tvoří pětičlenný až šestičlenný nasycený heterocyklus s případně dalším heteroatomem ze skupiny zahrnující dusík, síru a/nebo kyslík, který sám popřípadě může být substituován na dalším dusíkovém atomu fenylovou skupinou, pyrimidylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo acylovou skupinou se vždy až 3 uhlíkovými atomy,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované skupinou vzorce  
 $-NR^7R^8$  ,

příčemž

$R^7$  a ' $R^8$ ' jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé,

a/nebo

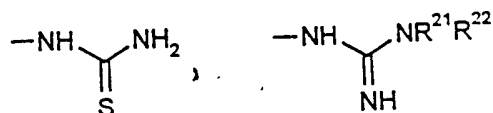
cykleny jsou popřípadě substituované alkenylfenylovou skupinou se 2 až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinou nebo pětičlenným nebo šestičlenným nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík, které samy jsou popřípadě substituované skupinou vzorce  
 $-CO-NR^9R^{10}$  ,  $-NR^{11}R^{12}$  ,  $NR^{13}-SO_2-R^{14}$  ,  $R^{15}R^{16}N-SO_2-$  ,  
 $R^{17}-S(O)_a-$  ,  $R^{18}-N=CH-$  nebo  $-CH(OH)-SO_3R^{20}$  ,

příčemž

a značí číslo 0 , 1 nebo 2 ,

$R^9$  ,  $R^{10}$  ,  $R^{13}$  ,  $R^{15}$  a  $R^{16}$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými

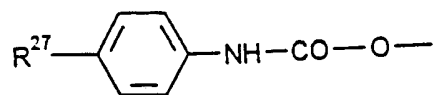
- atomy, tolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,  
 $R^{11}$  a  $R^{12}$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé,  
 $R^{14}$  a  $R^{17}$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^3$  a jsou s ním stejné nebo různé,  
 $R^{18}$  značí hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu nebo zbytek vzorce  $-NH-CO-NH_2$ ,



příčemž

- $R^{21}$  a  $R^{22}$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná fenylovou skupinou nebo pyridylovou skupinou a  
 $R^{20}$  značí vodíkový atom nebo sodný iont,  
a/nebo jsou samy popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované karboxyskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, fenylovou skupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkylthio nebo acylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou, azidoskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo acylovou skupinou s až 5 uhlíkovými atomy nebo skupi-

nou vzorce  $-NR^{23}R^{24}$  ,  $R^{25}-S-$  ,  $R^{26}-SO_2O-$  nebo



příčemž

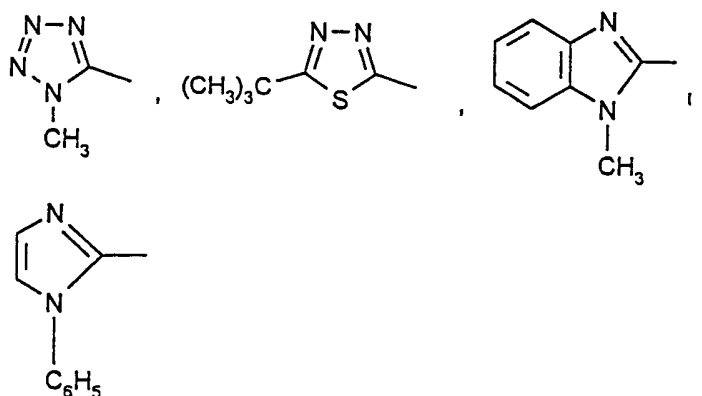
$R^{23}$  a  $R^{24}$  mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé, nebo značí zbytek vzorce  $-P(O)(OR^{28})(OR^{29})$  nebo  $R^{30}-SO_2-$ ,

příčemž

$R^{28}$  a  $R^{29}$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy a

$R^{30}$  značí methylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo tolylovou skupinu,

$R^{25}$  značí zbytek vzorce

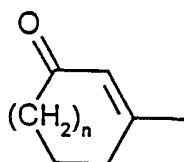


R<sup>26</sup> značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy a

R<sup>27</sup> značí přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo karboxylovou skupinu ,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované zbytkem vzorce



příčemž

n značí číslo 0 , 1 nebo 2 ,

a jejich soli a N-oxidy.

2. Heteroaryl-oxazolidinony podle nároku 1 , obecného vzorce I ,  
ve kterém

R<sup>1</sup> značí azidoskupinu, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce -OR<sup>2</sup> , O-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> nebo -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ,

příčemž

R<sup>2</sup> značí přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy ,

R<sup>3</sup> značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu,

nebo tolylovou skupinu a

$R^4$  a  $R^5$  jsou stejné nebo různé a značí cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, butoxykarbonylovou skupinu nebo benzyloxykarbonylovou skupinu,

nebo

$R^4$  nebo  $R^5$  značí skupinu vzorce  $-CO-R^6$ ,

příčemž

$R^6$  značí cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo vodíkový atom,

D značí cinnolinylovou skupinu, pteridinylovou skupinu, akridinylovou skupinu, chinazolinylovou skupinu, naft-hyridinylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu nebo pyridazinylovou skupinu, přičemž cykleny jsou popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituované karboxyskupinou, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkylthio nebo acylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituována hydroxyskupinou, přímou nebo

rozvětvenou alkoxylovou nebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, nebo skupinou vzorce  $-NR^7R^8$ ,

příčemž

$R^7$  a  $R^8$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, formylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo acylovou skupinu se vždy až 3 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu, nebo společně s dusíkovým atomem tvoří morfolinový, pyrrolidinylový, piperazinylový nebo piperidylový kruh, který sám popřípadě může být substituován na volné dusíkové funkci fenylovou skupinou, pyrimidylovou skupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou nebo acetylovou skupinou,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované skupinou vzorce  $-NR^{7'}R^{8'}$ ,

příčemž

$R^7$  a  $R^{8'}$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované alkenylfenylovou skupinou se 2 až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou, pyridylovou nebo thienylovou skupinou, které samy jsou popřípadě substituované skupinou vzorce  $-CO-NR^9R^{10}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}-SO_2-R^{14}$ ,  $R^{15}R^{16}N-SO_2-$ ,  $R^{17}-S(O)_a-$ ,  $R^{18}-N=CH-$  nebo  $-CH(OH)-SO_3R^{20}$ ,

přičemž

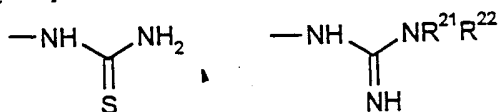
a značí číslo 0, 1 nebo 2,

$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$  a  $R^{16}$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, tolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

$R^{11}$  a  $R^{12}$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé,

$R^{14}$  a  $R^{17}$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^3$  a jsou s ním stejné nebo různé,

$R^{18}$  značí hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu nebo zbytek vzorce  $-NH-CO-NH_2$ ,



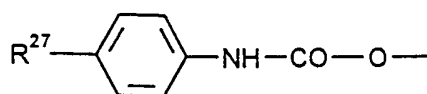
přičemž

$R^{21}$  a  $R^{22}$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom neb p přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná fenylovou skupinou nebo pyridylovou skupinou a

$R^{20}$  značí vodíkový atom nebo sodný iont,

a/nebo jsou samy popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované karboxyskupinou, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, merkaptoskupinou, formylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, fenylovou skupinou, přímou nebo

rozvětvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkylthio nebo acylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou, azidoskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy nebo skupinou vzorce  $-NR^{23}R^{24}$ ,  $R^{25}-S-$ ,  $R^{26}-SO_2O-$  nebo



příčemž

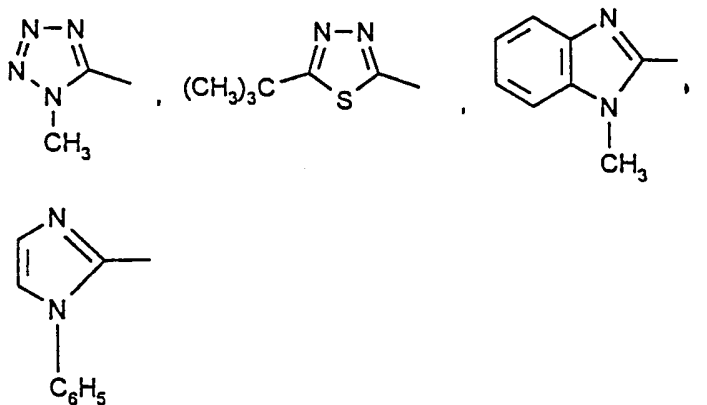
$R^{23}$  a  $R^{24}$  mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé, nebo značí zbytek vzorce  $-P(O)(OR^{28})(OR^{29})$  nebo  $R^{30}-SO_2-$ ,

příčemž

$R^{28}$  a  $R^{29}$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a

$R^{30}$  značí methylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo tolylovou skupinu,

$R^{25}$  značí zbytek vzorce

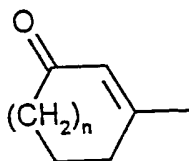


R<sup>26</sup> značí methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu a

R<sup>27</sup> značí přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu s až 5 uhlíkovými atomy nebo karboxylovou skupinu ,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované zbytkem vzorce



příčemž

n značí číslo 0 , 1 nebo 2 ,

a jejich soli a N-oxidy.

3. Heteroaryl-oxazolidinony podle nároku 1 , obecného vzorce I ,  
ve kterém

R<sup>1</sup> značí azidoskupinu, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce -OR<sup>2</sup> , O-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> nebo -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ,

příčemž

$R^2$  značí přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy ,

$R^3$  značí methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu, nebo tolylovou skupinu a

$R^4$  a  $R^5$  jsou stejné nebo různé a značí cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 5 uhlíkovými atomy,

nebo

$R^4$  nebo  $R^5$  značí skupinu vzorce  $-CO-R^6$  ,

příčemž

$R^6$  značí cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo vodíkový atom,

D značí cinnolinylovou skupinu, chinazolinylovou skupinu, nafthyridinylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu nebo pyrazinylovou skupinu, přičemž cykleny jsou popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované karboxyskupinou, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, formylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkylothio nebo acylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substi-

tuována hydroxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, nebo skupinou vzorce  $-NR^7R^8$ ,

příčemž

$R^7$  a  $R^8$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, methylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu, nebo společně s dusíkovým atomem tvoří morfolinový, pyrrolidinylový, piperazinylový nebo piperidylový kruh, který sám popřípadě může být substituován na volné dusíkové funkci fenylovou skupinou, pyrimidylovou skupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou nebo acetylovou skupinou,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované skupinou vzorce  $-NR^{7'}R^{8'}$ ,

příčemž

$R^7$  a  $R^{8'}$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované 2-fenylvinylovou fenylovou, pyridylovou nebo thienylovou skupinou, které samy jsou popřípadě substituované skupinou vzorce  $-CO-NR^9R^{10}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $R^{18}-N=CH-$  nebo  $-CH(OH)-SO_3R^{20}$ ,

příčemž

$R^9$  a  $R^{10}$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom

nebo methylovou skupinu,

$R^{11}$  a  $R^{12}$  jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé,

$R^{18}$  značí hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu nebo zbytek vzorce  $-NH-CO-NH_2$ ,

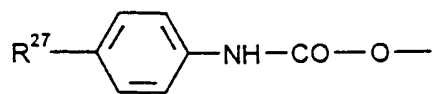


příčemž

$R^{21}$  a  $R^{22}$  jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, atomy, které samy mohou být substituované fenylovou skupinou nebo pyridylovou skupinou a

$R^{20}$  značí vodíkový atom nebo sodný iont,

a/nebo jsou samy popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované karboxyskupinou, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, formylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, fenylovou skupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, alkoxykarbonylovou nebo acylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou, azidoskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy nebo skupinou vzorce  $-NR^{23}R^{24}$ ,  $R^{25}-S-$ ,  $R^{26}-SO_2O-$  nebo



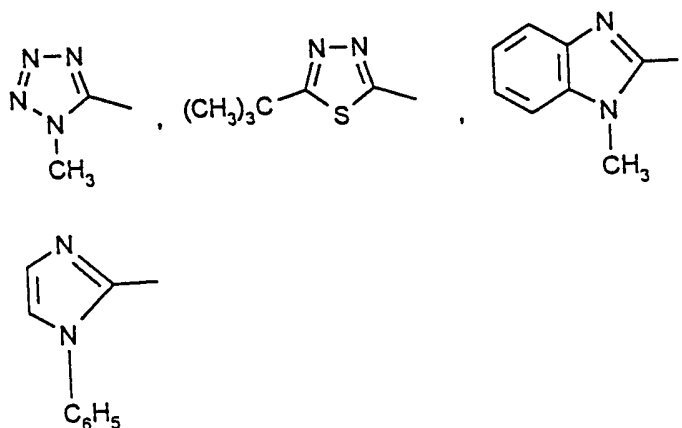
příčemž

$R^{23}$  a  $R^{24}$  mají význam uvedený výše pro  $R^7$  a  $R^8$  a jsou s nimi stejné nebo různé, nebo značí zbytek vzorce  $-P(O)(OCH_3)_2$  nebo  $R^{30}-SO_2-$ ,

příčemž

$R^{30}$  značí methylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo tolylovou skupinu,

$R^{25}$  značí zbytek vzorce

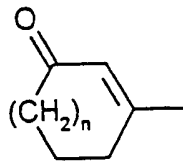


$R^{26}$  značí methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo propylovou skupinu a

$R^{27}$  značí přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy ,

a/nebo

cykleny jsou popřípadě substituované zbytkem vzorce



příčemž

n značí číslo 0 , 1 nebo 2 ,

a jejich soli a N-oxidy.

4. Použití heteroaryl-oxazolidinonů podle nároků 1 až 3 pro výrobu léčiv.

5. Léčiva, obsahující heteroaryl-oxazolidinony podle nároků 1 až 3 .