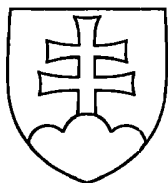


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 3. 6. 1999
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: 9812021.5, 9820164.3
 9826066.4
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 5. 6. 1998,
 17. 9. 1998, 28. 11. 1998
 (33) Krajina alebo regionálna
 organizácia priority: GB, GB, GB
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: 11. 6. 2001
 Vestník ÚPV SR č.: 06/2001
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky
 v prípade vylúčenej prihlášky:
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
 podľa PCT: PCT/GB99/01753
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
 podľa PCT: WO99/64417

(21) Číslo dokumentu:

1836-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7 :

C07D 413/14
 C07D 417/14
 C07F 9/6558
 C07D 413/12
 C07D 487/08
 C07D 451/02
 A61K 31/42
 A61K 31/44
 //(C07D 487/08,
 C07D 209:00)

(71) Prihlasovateľ: AstraZeneca AB, Södertälje, SE;

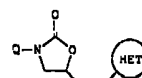
(72) Pôvodca: Gravestock Michael Barry, Macclesfield, Cheshire, GB;

(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov: Oxazolidinónové deriváty, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú

(57) Anotácia:

Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, alebo ich in vivo hydrolyzovateľné estery, kde X je -O- alebo -S-, HET je prípadne substituovaný C-viazaný 5-členný heteroarylový kruh obsahujúci 2 až 4 heteroatómy nezávisle vybrané z N, O a S; Q sa zvolí napríklad zo skupín (Q1) a (Q2); R² a R³ sú nezávisle atóm vodíka alebo fluóru; T sa zvolí z rozsahu skupín, napríklad N-viazaného (úplne nenasýteného) 5-členného heteroarylového kruhového systému alebo skupiny vzorca TC5, kde Rc je napríklad R¹³CO-, R¹³SO₂- alebo R¹³CS; kde R¹³ je napríklad prípadne substituovaná alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka alebo R¹⁴C(O)O (alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka), kde R¹⁴ je prípadne substituovaná alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka. Zlúčeniny podľa vynálezu sú užitočné ako antibakteriálne činidlá. Opisujú sa aj spôsoby prípravy uvedených zlúčenín a farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú.



(I)



(Q1)



(Q2)



(TC5)

Oxazolidinónové deriváty, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka antibiotických zlúčenín, najmä antibiotických zlúčenín obsahujúcich substituovaný oxazolidinónový kruh. Vynález sa ďalej týka spôsobu ich prípravy, medziproduktov, ktoré sú užitočné na ich prípravu, ich použitia, a terapeutických činidiel a farmaceutických kompozícií, ktoré ich obsahujú.

Doterajší stav techniky

Medzinárodná mikrobiologická spoločnosť neustále vyjadruje vážne obavy, že vývoj v odolnosti proti antibiotikám by mohol viesť ku kmeňom, proti ktorým sú bežne dostupné antibakteriálne činidlá neúčinné. Vo všeobecnosti sa môžu bakteriálne patogény klasifikovať buď ako grampozitívne alebo gramnegatívne patogény. Antibiotické zlúčeniny, ktoré sú účinné tak proti grampozitívnym, ako aj gramnegatívnym patogénom, sa zvyčajne považujú za zlúčeniny so širokým spektrom účinnosti. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa pokladajú primárne ako účinné proti grampozitívnym patogénom vzhľadom na ich obzvlášť dobrú aktivitu voči takýmto patogénom.

Grampozitívne patogény, napríklad stafylokoky, enterokoky, streptokoky a mykobaktérie, sú obzvlášť dôležité, pretože rozvoj odolných kmeňov sa i s ťažkosťami lieči, ako aj s ťažkosťami odstraňuje z nemocničného prostredia. Príkladmi takýchto kmeňov sú voči meticilínu odolný stafylokok (MRSA), voči meticilínu odolný stafylokok negatívny voči koaguláze (MRCNS), voči penicilínu odolný streptokok zápalu pľúc a viacnásobne odolný enterokok *faecium*.

Hlavné klinicky účinné antibiotikum na ošetrovanie takýchto odolných grampozitívnych patogénov je vancomycín. Vancomycín je

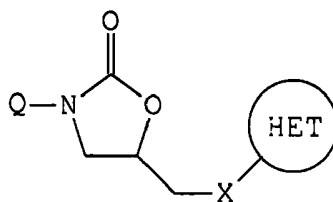
glykopeptia a je spojený s nefrotoxicitou a ototoxicitou. Ďalej, a čo je obzvlášť dôležité, dochádza k antibakteriálnej odolnosti voči vancomycínu a ďalším glykopeptidom. Táto odolnosť sa zvyšuje s konštantnou rýchlosťou, ktorá robí tieto činidlá stále menej a menej účinné pri ošetrovaní grampozitívnych patogénov.

Niektoré antibakteriálne zlúčeniny obsahujúce oxazolidinónový kruh sa opísali v stave techniky (napríklad Walter A. Gregory a kol., J. Med. Chem., 33, 2569-2578 (1990) a Chung-Ho Park a kol., J. Med. Chem., 35, 1156-1165 (1992)). Takéto antibakteriálne oxazolidinónové zlúčeniny s 5-metylacetamidovým vedľajším reťazcom môžu byť predmetom metabolizmu peptidázy cicavcov. Ďalej bakteriálna odolnosť voči známym antibakteriálnym činidlám sa môže rozvíjať napríklad (i) vývojom aktívnych väzbových miest v baktérii, ktoré robia dovtedy účinné farmakofory menej účinnými alebo nadbytočnými, a/alebo (ii) vývojom prostriedkov na chemickú deaktiváciu daného farmakoforu. Preto zostáva stále potreba nájsť nové antibakteriálne činidlá, ktoré budú mať priaznivý farmakologický profil, najmä zlúčenín obsahujúcich nové farmakofory.

Objavili sme triedu antibiotických zlúčenín obsahujúcu novú triedu substituovaného oxazolidinónového kruhu, ktoré sa vyznačujú užitočnou aktivitou voči grampozitívnym patogénom, vrátane MRSA a MRCNS, a najmä proti rôznym kmeňom vyznačujúcim sa odolnosťou voči vancomycínu a proti kmeňom *E. faecium* odolným tak proti aminoglykozidom, ako aj proti klinicky používaným β -laktámom.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľný ester,

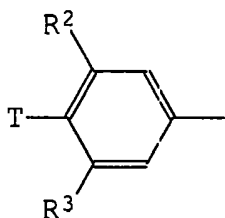


(I)

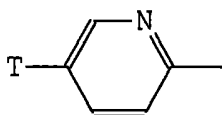
kde X je -O-, -S-, -SO- alebo -SO₂-;

HET je C-viazaný 5-členný heteroarylový kruh obsahujúci 2 až 4 heteroatómy nezávisle vybrané z N, O a S, kde kruh je prípadne substituovaný na dostupnom atóme uhlíka jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a atóm halogénu a/alebo na dostupnom atóme dusíka (s tým, že atóm dusíka tým nie je kvarternizovaný) alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka;

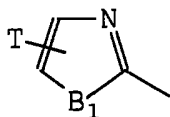
Q sa zvolí z Q1 až Q9



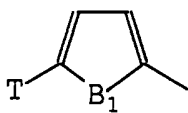
Q1



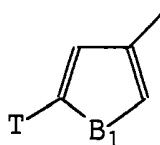
Q2



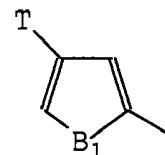
Q3



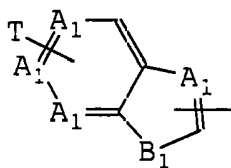
Q4



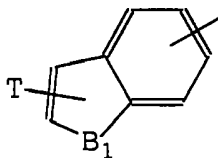
Q5



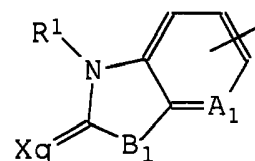
Q6



Q7



Q8



Q9

kde R^1 a R^2 sú nezávisle atóm vodíka alebo atóm fluóru;

kde A_1 je atóm uhlíka alebo atóm dusíka; B_1 je O alebo S (alebo, iba v Q9 je NH);

X_q je O, S alebo $N-R^1$ (kde R^1 je atóm vodíka, alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo hydroxyalkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka); a kde v Q7 sa A_1 vždy nezávisle zvolí z atómu uhlíka alebo dusíka, s maximálne dvoma dusíkovými heteroatómami v 6-člennom kruhu, a Q7 sa viaže na T cez ktorýkoľvek atóm A_1 (keď A_1 je atóm uhlíka) a v 5-člennom kruhu sa viaže cez špecifický atóm uhlíka alebo cez A_1 , keď A_1 je atóm uhlíka; Q8 sa viaže na T cez ktorýkoľvek špecifický atóm uhlíka v 5-člennom kruhu a viaže sa v benzénovom kruhu cez ktorýkoľvek z dvoch špecifických atómov na ktorejkoľvek strane uvedenej spojovacej väzby; a Q9 sa viaže cez ktorýkoľvek z dvoch špecifických atómov na ktorejkoľvek strane uvedenej väzby;

kde T sa zvolí zo skupín (TA) až (TD) ďalej (kde AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 a CY2 majú význam uvedený ďalej);

(TA) T sa zvolí z nasledovných skupín:

(TAa) AR1, AR1-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, AR2 (viazaný cez uhlík), AR3;

(TAb) AR1-CH(OH)-, AR2-CH(OH)-, AR3-CH(OH)-;

(TAc) AR1-CO-, AR2-CO-, AR3-CO-, AR4-CO-;

(TAd) AR1-O-, AR2-O-, AR3-O-;

(TAe) $AR1-S(O)_q-$, $AR2-S(O)_q-$, $AR3-S(O)_q$ (q je 0, 1 alebo 2);

(TAf) prípadne substituovaný N-viazaný (úplne nenasýtený) 5-člen-ný heteroarylový kruhový systém obsahujúci 1, 2 alebo 3 atómy dusíka;

(TAG) cez uhlík viazaný tropol-3-ón alebo tropol-4-ón, prípadne substituovaný v polohe, ktorá nesusedí so spojovacou polohou;

alebo

(TB) T sa zvolí z nasledovných skupín:

(TBa) atóm halogénu alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka {prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, kyanoskupinu, atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, $-NR^1R^w$, alkanoylamínovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykarbonylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, N-alkyl-N-alkanoylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkanoylamínovej časti, skupinu $alkylS(O)_q-$ s 1 až 4 atómami uhlíka (q je 0, 1 alebo 2), CY1, CY2 alebo AR1};

(TBb) $-NR^1R^w$;

(TBc) etenylová skupina, 2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-kyanoetenylová skupina, 2-kyano-2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-nitroetenylová skupina, 2-nitro-2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-alkylaminokarbonyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-alkoxykarbonyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 2-(AR1)etenylová skupina, 2-(AR2)etenylová skupina;

(TBd) $R^{10}CC-$, $R^{10}S(O)_q-$ (q je 0, 1 alebo 2) alebo $R^{10}CS-$,

kde R^{10} sa zvolí z nasledovných skupín:

(TBda) CY1 alebo CY2;

(TBdb) atóm vodíka, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, trifluórmetylová skupina, $-NRvRw$, etenylová skupina, 2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-kyanoetenylová skupina, 2-kyano-2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-nitroetenylová skupina, 2-nitro-2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-alkylaminokarbonyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-alkoxykarbonyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 2-(AR1)etenylová skupina, 2-(AR2)etenylová skupina;

alebo

(TBdc) alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka {prípadne substituovaná ako sa už uviedlo v (TBa) alebo skupinou $alkylS(O)_pNH-$ s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinou $alkylS(O)_palkylN-$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylových častiach (p je 1 alebo 2)};

kde R_v je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; R_w je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; R_v' je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkylová skupina s 3 až 8 atómami uhlíka; R_w' je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylová skupina s 3 až 8 atómami uhlíka, skupina $alkylCO-$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupina $alkylS(O)_q-$ s 1 až 4 atómami uhlíka (q je 1 alebo 2); alebo

(TC) T sa zvolí z nasledovných skupín:

(TCa) prípadne substituovaný, úplne nasýtený 4-členný monocyklický kruh obsahujúci 1 heteroatóm vybraný z O, N a S (prípadne oxidovaný) a viazaný cez atóm dusíka v kruhu alebo cez sp^3 atóm uhlíka;

(TCb) prípadne substituovaný 5-členný monocyklický kruh obsahujú-

ci 1 heteroatóm vybraný z O, N a S (prípadne oxidovaný) a viazaný cez atóm dusíka v kruhu alebo cez kruhový sp^3 alebo sp^2 atóm uhlíka, pričom monocyklický kruh je úplne nasýtený, s výnimkou (kde je to vhodné) väzbového uhlíkového atómu sp^2 ;

(TCc) prípadne substituovaný 6- alebo 7-členný monocyklický kruh obsahujúci 1 alebo 2 heteroatómy nezávisle vybrané z O, N a S (prípadne oxidovaný) a viazaný cez atóm dusíka v kruhu alebo cez kruhový sp^3 alebo sp^2 atóm uhlíka, pričom monocyklický kruh je úplne nasýtený, s výnimkou (kde je to vhodné) väzbového uhlíkového atómu sp^2 ; alebo

(TD) T sa zvolí z nasledovných skupín:

(TDa) bicyklický spirocyklický systém obsahujúci 0, 1 alebo 2 atómy dusíka ako jediné heteroatómy kruhu, kde štruktúra obsahuje 5- alebo 6-členný kruhový systém (viazaný cez dusíkový atóm kruhu alebo kruhový sp^3 alebo sp^2 atóm uhlíka substituovaný (nie však v susedstve so spojovacou polohou) 3-, 4- alebo 5-členným spiro cez uhlík viazaným kruhom; kde bicyklický kruhový systém

(i) je úplne nasýtený, s výnimkou (kde je to vhodné) väzbového uhlíkového atómu sp^2 ;

(ii) obsahuje jednu skupinu $-N(Rc)-$ v kruhovom systéme (aspoň dva atómy uhlíka vzdialené od spojovacej polohy, ak je väzba cez atóm dusíka alebo cez sp^2 atóm uhlíka) alebo jednu skupinu $-N(Rc)-$ v prípadnom substituentе (nesusediacom so spojovacou polohou), a

(iii) je prípadne ďalej substituovaný na vhodnom atóme uhlíka kruhu; alebo

(TDb) 7-, 8- alebo 9-členný bicyklický kruhový systém (viazaný cez dusíkový atóm kruhu alebo kruhový sp^3 alebo sp^2 atóm uhlíka) obsahujúci 0, 1 alebo 2 atómy dusíka (a prípadne ďalší atóm O alebo S ako kruhový heteroatóm), pričom štruktúra obsahuje mostík s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka; kde bicyklický kruhový systém

(i) je úplne nasýtený, s výnimkou (kde je to vhodné) väzbového uhlíkového atómu sp^2 ;

(ii) obsahuje jeden atóm O alebo S ako heteroatóm alebo jednu skupinu $-N(R_c)-$ v kruhovom systéme (aspoň dva atómy uhlíka vzdialené od spojovacej polohy, ak je väzba cez atóm dusíka alebo cez sp^2 atóm uhlíka) alebo jednu skupinu $-N(R_c)-$ v prípadnom substituentе (nesusediacom so spojovacou polohou), a

(iii) je prípadne ďalej substituovaný na vhodnom atóme uhlíka kruhu;

kde R_c sa zvolí zo skupín (R_{c1}) až (R_{c5}):

(R_{c1}) alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka {prípadne substituovaná jednou alebo viacerými alkanoylovými skupinami s 1 až 4 atómami uhlíka (vrátane geminálnej disubstitúcie) a/alebo prípadne monosubstituovaná kyanoskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, fenylovou skupinou (prípadne substituovaná ako sa už uviedlo pre $AR^{1'}$, skupinou $alkylS(O)_q-$ s 1 až 4 atómami uhlíka (q je 0, 1 alebo 2); alebo na ktoromkoľvek, s výnimkou prvého atómu uhlíka alkylového reťazca s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami (vrátane geminálnej disubstitúcie) nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyskupinu a atóm fluóru a/alebo prípadne monosubstituovaná oxoskupinu, skupinou $-NR_vR_w$ [kde R_v je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; R_w je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka], alkanoylamínoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykarbonylamínovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, N-alkyl-N-alkanoylamínovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkanoylovej časti, alebo skupinou $alkylS(O)_pNH-$ s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinou $alkylS(O)_palkylN-$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylových častiach (p je 1 alebo 2)};

(R_{c2}) $R^{13}CO-$, $R^{13}SO_2-$ alebo $R^{13}CS-$,

kde R¹³ sa zvolí z (Rc2a) až (Rc2e):

(Rc2a) AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1, CY2;

(Rc2b) atóm vodíka, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, trifluórmetylová skupina, -NRvRw [kde Rv je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; Rw je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka], etenylová skupina, 2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-kyanoetenylová skupina, 2-kyano-2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-nitroetenylová skupina, 2-nitro-2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-alkylaminokarbonyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-alkoxykarbonyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 2-(AR1)etenylová skupina, 2-(AR2)etenylová skupina alebo 2-(AR2a)etenylová skupina;

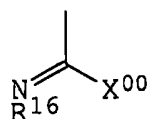
(Rc2c) alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka {prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami (vrátane geminálnej disubstitúcie) vždy nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, alkoxyalkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti, alkoxyalkoxyalkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti, alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fosforylovú skupinu [skupina -O-P(O)(OH)₂ a jej mono- a dialkoxylové deriváty s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti], fosfirylovú skupinu [skupina -O-P(OH)₂ a jej mono- a dialkoxylové deriváty s 1 až 4 atómami uhlíka] a aminoskupinu; a/alebo prípadne substituovanú jednou skupinou vybranou zo skupiny, ktorá zahŕňa fosfonátovú skupinu [fosfónová skupina, skupina -P(O)(OH)₂ a jej mono- a dialkoxylové deriváty s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti], fosfinátovú skupinu [-P(OH)₂ a jej mono- a dialkoxylové deriváty s 1 až 4 atómami uhlíka], kyanoskupinu, atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkoxyalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v

alkoxylových častiach, alkoxyalkoxyalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylových častiach, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkanoylamínoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykarbonylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, N-alkyl-N-alkanoylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkanoylamínovej časti, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, skupinu alkylS(O)_palkylN- s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, skupinu fluóralkylS(C)_pNH- s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu fluóralkylS(O)_palkylN- s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, skupinu alkylS(O)_q- s 1 až 4 atómami uhlíka, skupiny CY1, CY2, AR1, AR2, AR3, AR1-O-, AR2-O-, AR3-O-, AR1-S(O)_q-, AR2-S(O)_q-, AR3-S(O)_q-, AR1-NH-, AR2-NH-, AR3-NH- (p je 1 alebo 2 a q je 0, 1 alebo 2) a ďalej skupiny AR2a, AR2b, AR3a a AR3b verzií AR2 a AR3};

(Rc2d) skupina R¹⁴C(O)Oalkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde R¹⁴ je AR1, AR2, alkylamínová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, benzyloxyalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka {prípadne substituovaná ako sa definuje pre (Rc2c)};

(Rc2e) R¹⁵O-, kde R¹⁵ je benzylová skupina, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka {prípadne substituovaná ako sa definuje pre (Rc2c)}, CY1, CY2 alebo AR2b;

(Rc3) atóm vodíka, kyanoskupina, 2-kyanoetenyllová skupina, 2-kyano-2-alkyletenyllová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-nitrcetenyllová skupina, 2-nitro-2-alkyletenyllová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-alkylaminokarbonyletenyllová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-alkoxykarbonyletenyllová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 2-(AR1)etenyllová skupina, 2-(AR2)etenyllová skupina alebo skupina vzorca (Rc3a),



(Rc3a)

kde X^{00} je skupina $-\text{OR}^{17}$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{NHR}^{17}$ a $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$,

kde R^{17} je atóm vodíka (kde X^{00} je $-\text{NHR}^{17}$ a $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$) a R^{17} je alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, fenyl alebo AR_2 (kde X^{00} je skupina $-\text{OR}^{17}$, $-\text{SR}^{17}$ a $-\text{NHR}^{17}$); a R^{16} je kyanoskupina, nitroskupina, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylsulfonylová skupina so 4 až 7 atómami uhlíka, fenylsulfonylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti;

(Rc4) tritylová skupina, AR_1 , AR_2 , AR_{2a} , AR_{2b} , AR_3 , AR_{3a} , AR_{3b} ;

(Rc5) skupiny $\text{RdOC}(\text{Re})=\text{CH}(\text{C}=\text{O})-$, $\text{RfC}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{C}=\text{O})-$, $\text{RgN}=\text{C}(\text{Rh})\text{C}(\text{C}=\text{O})$ alebo $\text{RiNHC}(\text{Rj})=\text{CHC}(\text{C}=\text{O})-$, kde Rd je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka; Re je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami vodíka alebo Rd a Re spolu tvoria alkylénový reťazec s 3 až 4 atómami uhlíka; Rf je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-\text{NRvRw}$ [kde Rv je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; Rw je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka], alkoxylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyalkoxylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti, hydroxyalkoxylová skupina s 2 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoalkoxylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 2 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, dialkylaminoalkoxylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 2 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti; Rg je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupina alebo alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka; Rh je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka; Ri je atóm vodíka, alkylová skupina s 1

až 6 atómami uhlíka, AR1, AR2, AR2a, AR2b, a Rj je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka;

kde

AR1 je prípadne substituovaný fenyl alebo prípadne substituovaný naftyl;

AR2 je prípadne substituovaný 5- alebo 6-členný, úplne nenasýtený (t. j. s maximálnym stupňom nenasýtenia) monocyklický heteroarylový kruh obsahujúci až 4 heteroatómy nezávisle vybrané z O, N a S (neobsahujúci však žiadne väzby O-O, O-S alebo S-S) a viazaný cez atóm uhlíka v kruhu alebo atóm dusíka v kruhu, pokiaľ tým nie je kvarternizovaný;

AR2a je čiastočne hydrogenovaná verzia skupiny AR2 (t. j. systémy AR2, ktoré majú určitý, nie však úplný stupeň nenasýtenia) viazaná cez atóm uhlíka v kruhu alebo atóm dusíka v kruhu, pokiaľ tým nie je kvarternizovaný;

AR2b je úplne hydrogenovaná verzia skupiny AR2 (t. j. systémy AR2, ktoré nemajú žiadnu nenasýtenosť) viazaná cez atóm uhlíka v kruhu alebo atóm dusíka v kruhu;

AR3 je prípadne substituovaný 8-, 9- alebo 10-členný, úplne nenasýtený (t. j. s maximálnym stupňom nenasýtenia) bicyklický heteroarylový kruh obsahujúci až 4 heteroatómy nezávisle vybrané z O, N a S (neobsahujúci však žiadne väzby O-O, O-S alebo S-S) a viazaný cez atóm uhlíka v ktoromkoľvek z kruhov zahŕňajúcich bicyklický systém;

AR3a je čiastočne hydrogenovaná verzia skupiny AR3 (t. j. systémy AR3, ktoré majú určitý, nie však úplný stupeň nenasýtenia) viazaná cez atóm uhlíka v kruhu alebo atóm dusíka v kruhu, ak tým nie je kvarternizovaný, v ktoromkoľvek z kruhov zahŕňajúcich bicyklický systém;

AR3b je úplne hydrogenovaná verzia skupiny AR3 (t. j. systémy AR3, ktoré nemajú žiadnu nenasýtenosť) viazaná cez atóm uhlíka v kruhu alebo cez atóm dusíka v kruhu v ktoromkoľvek z kruhov za-

hŕňajúcich bicyklický systém;

AR4 je prípadne substituovaný 13- alebo 14-členný, úplne nenasýtený (t. j. s maximálnym stupňom nenasýtenia) tricyklický heteroarylový kruh obsahujúci až 4 heteroatómy nezávisle vybrané z O, N a S (neobsahujúci však ťiadne väzby O-O, O-S alebo S-S) a viazaný cez atóm uhlíka v ktoromkoľvek z kruhov zahŕňajúcich tricyklický systém;

AR4a je čiastočne hydrogenovaná verzia skupiny AR4 (t. j. systému AR4, ktoré majú určitý, nie však úplný stupeň nenasýtenia) viazaná cez atóm uhlíka v kruhu alebo cez atóm dusíka v kruhu, ak tým nie je kvarternizovaný, v ktoromkoľvek z kruhov zahŕňajúcich tricyklický systém;

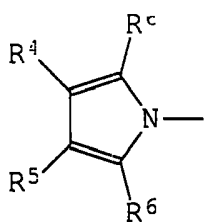
CY1 je prípadne substituovaný cyklobutylový, cyklopentylový alebo cyklohexylový kruh;

CY2 je prípadne substituovaný cyklopentenylový alebo cyklohexenylový kruh;

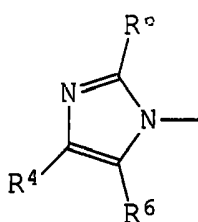
V predkladanom opise, kde sa uvádza, ťe kruh sa môže viazať cez sp^2 atóm uhlíka, pričom kruh je úplne nasýtený, s výnimkou väzbového atómu uhlíka s hybridizáciou sp^2 , ak je prítomný, sa rozumie, ťe kruh sa viaťe cez dvojžitú väzbu $C=C$.

V ďalšom uskutočnení je (Rc1) ako sa už definovalo s výnimkou prípadne fenylového substituenta na alkylovej skupine s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovaného ako sa pre AR1 definuje ďalej; a (Rc2c) je ako sa už definovalo, a ďalej zahŕňa karboxylovú skupinu ako prípadný substituent na R^{13} vo význame alkylovej skupiny s 1 až 10 atómami uhlíka.

(TAf) Keď je T prípadne substituovaný N-viazaný (úplne nasýtený) 5-členný heteroarylový kruhový systém obsahujúci 1, 2 alebo 3 atómy dusíka, je výhodne vybraný zo skupiny zahŕňajúcej (TAf1) až (TAf6) (najma (TAf1), (TAf2), (TAf4) a (TAf5) a obzvlášť (TAf1) a/alebo (TAf2)). Uvedené význame (TAf) sú obzvlášť výhodné, ak sa nachádzajú v Q1 alebo Q2, najmä v Q1, a kde X je -O-.



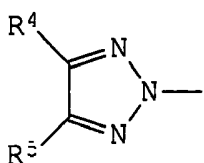
(TAf1)



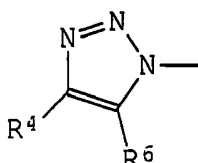
(TAf2)



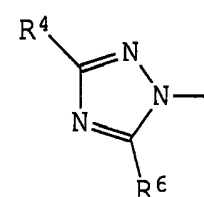
(TAf3)



(TAf4)



(TAf5)



(TAf6)

kae

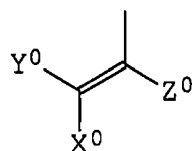
R^6 sa zvolí (nezávisle, kde to je vhodné) zo súboru, ktorý zahŕňa atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, karbamoylovú skupinu a kyanoskupinu;

R^4 a R^5 sú nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu alkylS(O)_q s 1 až 4 atómami uhlíka (q je 0, 1 alebo 2), alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkanoyloxyalkylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka v alkanoylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, benzoxyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylamínovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, $-\text{CONRvRw}$, $-\text{NRvRw}$ a alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka {prípadne substituovanú hydroxyskupinou, trifluórmetylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou alkylS(O)_q s 1 až 4 atómami uhlíka (q je 0, 1 alebo 2), alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoyla-

mínovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, $-\text{CONRvRw}$, $-\text{NRvRw}$; kde Rv je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; Rw je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka};

alebo R^1 je vybraný z jednej zo skupín (TAfa) až (TAfc) ďalej alebo (kde je to vhodné) jedna zo skupín R^4 a R^5 je vybraná z už uvedených významov pre R^4 a R^5 a ďalšia je vybraná zo skupín (TAfa) až (TAfc) ďalej:

(TAfa) skupina vzorca TAfa1



(TAfa1)

kde Z^0 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka;

X^0 a Y^0 sú nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, atóm halogénu, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu alkylS(O)_q- s 1 až 4 atómami uhlíka (q je 0, 1 alebo 2), RvRwNSO_2- , trifluórmetylovú skupinu, pentafluóretylovú skupinu, alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a $-\text{CONRvRw}$ [kde Rv je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; Rw je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka]; alebo jeden z X^0 a Y^0 sa nezávisle zvolí z uvedených významov pre X^0 a Y^0 a zvyšné sa zvolia zo súboru, ktorý zahŕňa fenylovú skupinu, fenyلكarbonylovú skupinu, skupinu $-\text{S(O)}_q\text{-fenyl}$ (q je 0, 1 alebo 2), $\text{N-(fenyl)karbamoylovú}$ skupinu, fenylaminosulfonylovú skupinu, AR_2 , $(\text{AR}_2)\text{-CO-}$, $(\text{AR}_2)\text{-S(O)}_q\text{-}$ (q je 0, 1 alebo 2), $\text{N-(AR}_2\text{)karbamoylovú}$ skupinu a $(\text{AR}_2)\text{aminosulfonylovú}$ skupinu; kde ktorákoľvek fenylová skupina v (TAfa) môže byť prípadne substituovaná až tromi substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkylovú skupinu s 1

až 4 atómami uhlíka, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, atóm halogénu a alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

(TAfb) acetylénová skupina vzorca $\equiv\text{H}$ alebo $\equiv\text{alkylová}$ skupina s 1 až 4 atómami uhlíka;

(TAfc) $-\text{X}^1-\text{Y}^1-\text{AR}_2$, $-\text{X}^1-\text{Y}^1-\text{AR}_{2a}$, $-\text{X}^1-\text{Y}^1-\text{AR}_{2b}$, $-\text{X}^1-\text{Y}^1-\text{AR}_3$, $\text{X}^1-\text{Y}^1-\text{AR}_{3a}$ alebo $-\text{X}^1-\text{Y}^1-\text{AR}_{3b}$;

kde X^1 je priama vazba alebo $-\text{CH}(\text{OH})-$ a

Y^1 je $-(\text{CH}_2)_m$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_m$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$ alebo $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_m$;

alebo kde X^1 je $-(\text{CH}_2)_n-$ alebo $-\text{CH}(\text{Me})-(\text{CH}_2)_m-$ a

Y^1 je $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m$, $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_m$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ alebo $-\text{S}(\text{O})_q-(\text{CH}_2)_m-$;

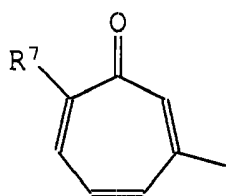
alebo kde X^1 je $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ alebo $-\text{CH}_2\text{Nalkyl}$ s 1 až 4 atómami uhlíka a

Y^1 je $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m$, $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$; a ďalej Y^1 je $-\text{SO}_2-$, keď X^1 je $-\text{CH}_2\text{NH}-$ alebo $-\text{CH}_2\text{Nalkyl}$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a Y^1 je $-(\text{CH}_2)_m-$, keď X^1 je $-\text{CH}_2\text{O}-$ alebo $-\text{CH}_2\text{Nalkyl}$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti; kde n je 1, 2 alebo 3; m je 0, 1, 2 alebo 3 a q je 0, 1 alebo 2; a kde Y^1 je $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$, kde každé m je nezávisle vybrané z 0, 1, 2 alebo 3.

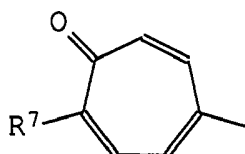
Je potrebné vziať do úvahy, že keď X^1 má význam dvojatómového spojenia a je napríklad zapísané ako $-\text{CH}_2\text{NH}-$, potom sa časť na ľavej strane (tu $-\text{CH}_2-$) viaže na skupinu vzorca (TAf1) až (TAf6) a časť na pravej strane (tu $-\text{NH}-$) sa viaže na Y^1 v definícii TAfc. Podobne keď Y^1 je dvojatómové spojenie a je napríklad zapísané ako $-\text{CONH}-$, potom časť na ľavej strane (tu $-\text{CO}-$) sa viaže na pravú časť X^1 , a časť na pravej strane (tu $-\text{NH}-$) sa viaže na AR_2 , AR_{2a} , AR_{2b} , AR_3 , AR_{3a} alebo AR_{3b} časť v definícii (TAfc).

R^6 je výhodne atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, a R^4 a R^5 sú nezávisle vybrané z atómu vodíka alebo alkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka alebo jedno z R^4 a R^5 sa zvolí zo skupiny (TAfa). Ďalšie výhodné substituenty na (TAf1) až (TAf6) sa uvádzajú v príkladoch, ktoré tvoria súčasť vynálezu.

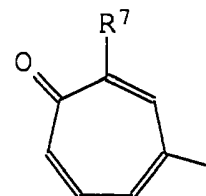
(TAg) Ak T je cez atóm uhlíka viazaný tropol-3-ón alebo tropol-4-ón, prípadne substituovaný v polohe, ktorá nesusedí so spojovacou väzbou, (TAg) sa výhodne zvolí zo skupiny vzorca (TAg1), (TAg2) alebo (TAg3). Uvedené významy (TAg) sú výhodné najmä keď sú prítomné v Q1 alebo Q2, najmä keď X je -O-.



(TAg1)



(TAg2)



(TAg3)

kde R^7 sa zvolí z

(TAga) atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka {prípadne substituovaná jedným alebo dvoma substituentami (s vylúčením geminálnej substitúcie) nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa fluór, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a skupinu -NRvRw}; alebo

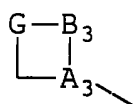
(TAgb) R^8 -O-, R^8 -S-, R^8 -NH- alebo R^3R^8 N-;

kde R^8 sa zvolí (nezávisle, kde to je vhodné) zo súboru, ktorý zahŕňa atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka {obe prípadne substituované jedným alebo dvoma substituentami (s vylúčením geminálnej substitúcie) nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a skupinu -NRvRw}; alkenylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka {prípadne substituovanú jedným alebo dvoma substituentami -NRvRw}, alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka {prípadne substitu-

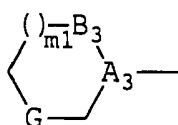
vanú jedným alebo dvoma substituentami vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa skupinu $-NRvRw$ a hydroxylovú skupinu}, fenylalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo pyridylalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti {kde fenylový a pyridylový (výhodne 4-pyridyl) kruh je prípadne substituovaný jedným alebo dvoma substituentami $-NRvRw$ }; alebo

(TAGc) morfolino, tiomorfolino, pyrrolidino {prípadne nezávisle substituované v polohe 3 a/alebo 4 alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka}, piperidino substituovaný v polohe 4 R^9 , R^9-O- , R^1-S- , R^5-NH- alebo R^3R^9N- ; kde R^9 sa zvolí (nezávisle, kde to je vhodné) zo súboru, ktorý zahŕňa atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka {prípadne substituovanú jedným alebo dvoma substituentami (s vylúčením geminálnej substitúcie) vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti alebo skupinu $-NRvRw$ } a piperazino {prípadne substituovaný v polohe 4 alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylovou skupinou s 3 až 8 atómami uhlíka, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, a prípadne substituovaný v polohe 3 a/alebo 5 alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka}, kde Rv je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; Rw je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka.

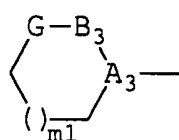
(TC) Výhodné hodnoty pre prípadné substituenty a skupiny definované v (TCa) až (TCc) sú uvedené vo vzorcoch (TC1) až (TC4)



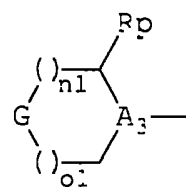
(TC1)



(TC2)



(TC3)



(TC4)

kde v (TC1) $>A_3-B_3-$ je $>C(Rq)-CH(Rr)-$ a G je $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ alebo $>N(Rc)$;

kde v (TC2) m1 je 0, 1 alebo 2; $>A_3-B_3-$ je $>C=C(Rr)-$ alebo $>C(Rq)-CH(Rr)$ a G je $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ alebo $>N(Rc)$;

kde v (TC3) m1 je 0, 1 alebo 2; $>A_3-B_3-$ je $>C(Rq)-CH(Rr)-$ (v prípade, keď Rq a Rr nie sú zároveň vodík) a G je $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ alebo $>N(Rc)$;

kde v (TC4) n1 je 1 alebo 2; o1 je 1 alebo 2 a n1 + o1 je 2 alebo 3; $>A_3-B_3-$ je $>C=C(Rr)-$ alebo $>C(Rq)-CH(Rr)-$ alebo $>N-CH_2-$ a G je $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ alebo $>N(Rc)$; Rp je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka (v prípade, keď takáto substitúcia nie je definovaná skupinou $>A_3-B_3-$), hydroxyskupina, alkokyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka;

kde v (TC1), (TC2) a (TC4) m1, n1 a o1 majú už uvedený význam;

$>A_3-B_3-$ je $>N-CH_2-$ a G je $>C(R^{11})(R^{12})$, $>C=O$, $>C-OH$, $>C$ -alkoxy skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, $>C=N-OH$, $>C=N$ -alkoxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, $>C=N-NH$ -alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $>C=N-N$ (alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka)₂ (pričom posledné dve alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v G sú prípadne substituované hydroxyskupinou) alebo $>C=N-N-CO$ -alkoxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti); kde > znamená dve jednoduché vazby;

Rq je atóm vodíka, hydroxyskupina, atóm halogénu, alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka;

Rr je (nezávisle, kde je to vhodné) atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka;

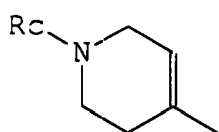
R^{11} je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, fluóralkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyltioalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka a R^{12} je $-[C(Rr)(Rr)]_{m2}-N(Rc)(Rc)$ kde m2 je 0, 1 alebo 2;

v prípadoch, kedy substitúcia na kruhu nie je definovaná G, >A₃-B₃- a R_p, každý kruhový systém môže byť prípadne substituovaný na atóme uhlíka, ktorý nesusedí s vazbou >A₃- až dvoma substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka (vrátane trifluórmetylovej skupiny), alkyltioalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupinu, aminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanocylaminovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylaminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkanoylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, AR-oxymetylovú skupinu, AR-tiometylovú skupinu, oxoskupinu (=O) (v iných prípadoch než keď G je >N-R_c a R_c je už definovaná skupina (R_{c2})) alebo nezávisle vybraná z R_c; ako aj hydroxyskupinu a atóm halogénu (posledné dva prípadné substituenty sú prítomné iba keď G je -O- alebo -S-); kde AR má význam uvedený vo všeobecnom vzorci (IP) ďalej; R_c sa zvolí z už definovaných skupín (R_{c1}) až (R_{c5}).

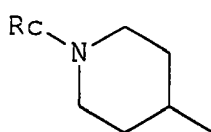
Aby sme sa vyhli pochybnostiam, ()_{m1}, ()_{n1} a ()_{o1} indikujú -(CH₂)_{m1}-, -(CH₂)_{n1}- a -(CH₂)_{o1}- (prípadne substituované ako sa už uviedlo).

V uvedených definíciách (TC1) až (TC4) a v ďalších prípadných substituentoch, AR znamená výhodne AR₂ a ďalšie prípadné substituenty nie sú výhodne vybrané z hodnôt uvedených pre R_c. Výhodný význam pre G je >N(R_c) alebo >C(Rⁱ¹)(Rⁱ²).

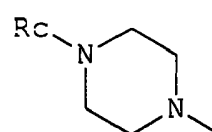
Výhodné významy pre prípadné substituenty a skupiny definované v (TCa) až (TCc) a (TC1) až (TC4) sú obsiahnuté najmä v nasledovných definíciách (TC5) až (TC11)



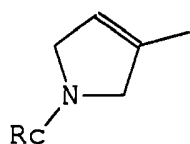
(TC5)



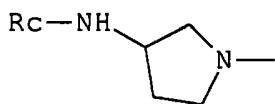
(TC6)



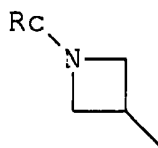
(TC7)



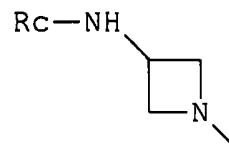
(TC8)



(TC9)



(TC10)



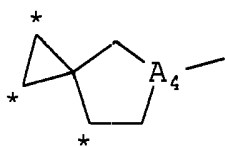
(TC11)

kde Rc má akýkoľvek už uvedený význam alebo význam uvedený ďalej.

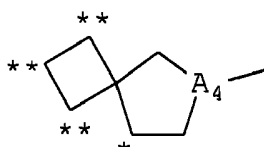
Výhodné sú najmä (TC5), (TC6), (TC7) a TC(9), najvýhodnejší je (TC5), kde Rc má akýkoľvek už uvedený význam alebo význam uvedený ďalej (najmä $R^{13}CO-$ s výhodnými významami pre R^{13} uvedenými ďalej). Rc v (TC5) sa výhodne zvolí zo skupiny (Rc2), najmä $R^{13}CO-$ s už uvedenými výhodnými významami pre R^{13} . Rc v (TC7) sa výhodne zvolí zo skupiny (Rc3) alebo (Rc4).

Uvedené hodnoty pre (TCa) až (TCc) sú výhodné najmä ak sú prítomné v Q1 alebo Q2, najmä v Q1, a keď X je -O- (najmä keď HET je izoxazol).

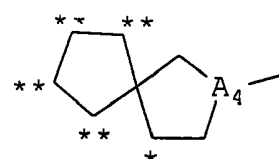
(TDa) Ak T je bicyklický spirocyklický systém, ako sa definovalo v (TDa), výhodne sa zvolí zo skupiny vzorca (TDa1) až (TDa9). Uvedené výhodné významy pre (TDa) sú výhodné najmä ak sú prítomné v Q1 alebo Q2, najmä v Q1, a keď X je -O-.



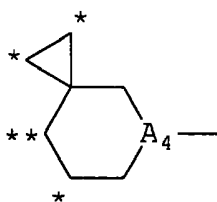
(TDa1)



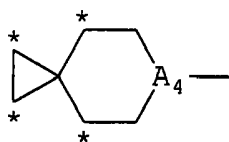
(TDa2)



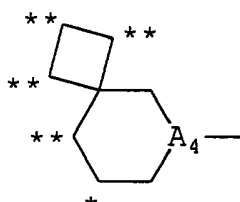
(TDa3)



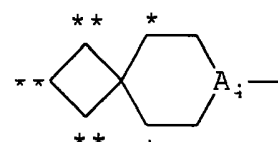
(TDa4)



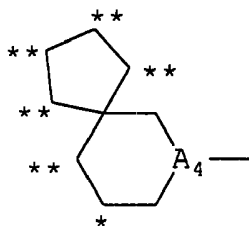
(TDa5)



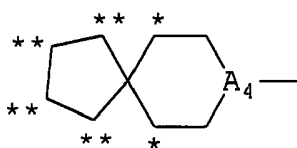
(TDa6)



(TDa7)



(TDa8)



(TDa9)

kde

(i) spojovacia skupina A_4 je atóm dusíka alebo sp^3 alebo sp^2 atóm uhlíka (s dvojitou vazbou, kde to je vhodné, orientovanou v priamom smere); a

(ii) jeden z atómov uhlíka kruhu v pozíciách označených * a ** je nahradený jednou z nasledovných skupín $-NRc-$, $>CH-NHRc$, $>CHNRc$ -alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $>CH-CH_2NHRc$, $>CH-CH_2-NRc$ -alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti [kde centrálna $-CH_2-$ reťazová vazba je prípadne mono- alebo disubstituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka]; s podmienkou, že polohy označené * nie sú nahradené $-NH-$ v kruhu obsahujúcom vazbu A_4 , keď A_4 je atóm dusíka alebo atóm uhlíka sp^2 a polohy označené * nie sú nahradené $-NH-$ v trojčlennom kruhu v (TDa1), (TDa4) a (TDa5);

a

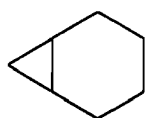
(iii) kruhový systém je prípadne (ďalej) substituovaný na dostupnom atóme uhlíka až dvoma substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka (vrátane trifluórmetylovej skupiny), alkyltioalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylaminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkanoylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,

AR2-oxymetylovú skupinu, AR2-tiometylovú skupinu, oxoskupinu (=O) (v iných prípadoch než keď kruh obsahuje >NRc a Rc je skupina (Rc2)), ako aj hydroxyskupinu alebo atóm halogénu;

kde Rc má ktorýkoľvek už uvedený význam alebo význam uvedený ďalej.

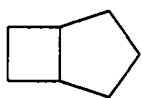
(TDb) Ak T je 7-, 8- alebo 9-členný bicyklický kruhový systém obsahujúci mostík s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, ako sa definoval v (TDb), je výhodne vybraný zo skupiny definovanej kruhovými skeletmi uvedenými vo vzorcoch (TDb1) až (TDb14):

7-členné kruhové skelety



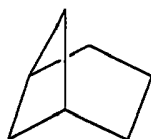
[4,1,0]

(TDb1)



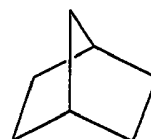
[3,2,0]

(TDb2)



[3,1,1]

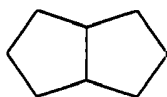
(TDb3)



[2,2,1]

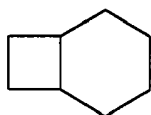
(TDb4)

8-členné kruhové skelety



[3,3,0]

(TDb5)



[4,2,0]

(TDb6)



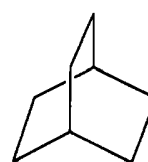
[4,1,1]

(TDb7)



[3,2,1]

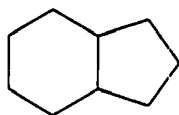
(TDb8)



[2,2,2]

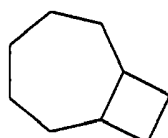
(TDb9)

9-členné kruhové skelety



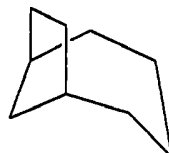
[4,3,0]

(TDb10)



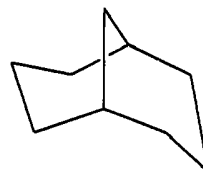
[5,2,0]

(TDb11)



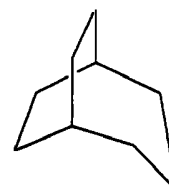
[4,2,1]

(TDb12)



[3,3,1]

(TDb13)



[3,2,2]

(TDb14)

kde

(i) kruhový systém obsahuje 0, 1 alebo 2 atómy dusíka v kruhu (a prípadne ďalšie heteroatómy kruhu O a S) a ak je prítomný atóm dusíka v kruhu, potom sú heteroatómy O alebo S v ktorejkoľvek inej polohe než je časť trojčlenného kruhu v (TDb1);

(ii) kruhový systém sa viaže cez kruhový atóm dusíka alebo kruhový atóm uhlíka sp^3 alebo atóm uhlíka sp^2 (s dvojitou vazbou, kde je to vhodné, orientovanou v ktoromkoľvek smere) z ktorejkoľvek polohy v ktoromkoľvek kruhu [inej než z koncovej pozície mostíka alebo z atómu uhlíka sp^2 v 4-člennom kruhu v (TDb2), (TDb6) a (TDb11)];

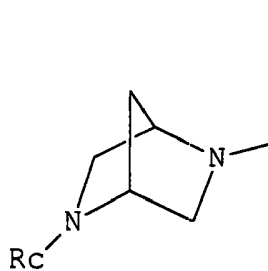
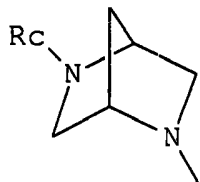
(iii) jeden z atómov uhlíka kruhu v polohe, ktorá nesusedí so spojovacou polohou je nahradený (v iných prípadoch, než keď kruh obsahuje O alebo S ako heteroatóm) jednou z nasledovných skupín -NRC- [nie však v koncovej polohe mostíka], $>CH-N(H)Rc$, $>C(H)-NRC$ -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $>C(H)-CH_2-NHRc$, $>C(H)-CH_2-NRC$ -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti [kde atóm vodíka v zátvorkách nie je prítomný, ak sa náhrada uskutoční v koncovej polohe mostíka, a kde centrálna reťazová vazba je prípadne mono- alebo disubstituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka]; s podmienkou, že keď sa kruhový systém viaže cez atóm dusíka alebo atóm uhlíka sp^2 , akákoľvek náhrada kruhového atómu uhlíka skupinou -NRC-, O alebo S je aspoň dva atómy uhlíka vzdialená od spojovacej polohy; a

(iv) kruhový systém je prípadne (ďalej) substituovaný na dostupnom atóme uhlíka kruhu, ako sa pre bicyklický spirocyklický systém opisuje v (TDa); kde Rc má akýkoľvek už uvedený význam alebo význam uvedený ďalej.

Je potrebné vziať do úvahy, že nestabilné anti-Bredtove zlúčeniny (t. j. zlúčeniny so štruktúrami (TDb3), (TDb4), (TDb7), (TDb8), (TDb9), (TDb12), (TDb13) a (TDb14), v ktorých sa atóm uhlíka sp^2 priamo viaže na koncovú polohu mostíka) sa v tejto definícii neuvažujú.

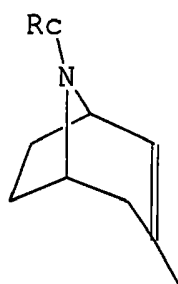
Výhodné významy (TDb) sú najmä nasledovné štruktúry vzorcov (TDb4), (TDb8) a/alebo (TDb9); kde Rc má akýkoľvek už uvedený

význam alebo význam uvedený ďalej. Uvedené výhodné hodnoty pre (TDb) sú výhodné najmä ak sú prítomné v Q1 alebo Q2, najmä v Q1, a keď X je -O-.



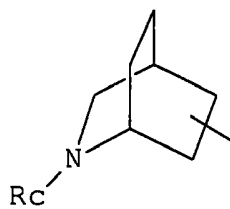
[2,2,1]

(TDb4a & b)



[3,2,1]

(TDb8)



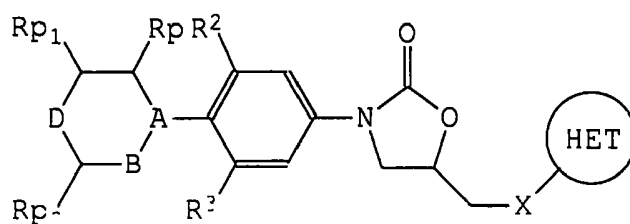
[2,2,2]

(TDb9)

V ďalšom uskutočnení vynález poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca I, ktorá je definovaná všeobecným vzorcom (IP) ďalej alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľný ester, kde

X je -O-, -S-, -SO- alebo -SO₂-;

HET je C-viazaný 5-členný heteroarylový kruh obsahujúci 2 alebo 3 heteroatómy nezávisle vybrané z N, O a S (s podmienkou, že nie sú prítomné žiadne vazby O-O, O-S alebo S-S), pričom kruh je prípadne substituovaný na ktoromkoľvek dostupnom atóme uhlíka (s podmienkou, že keď atóm N je v susedstve X-väzby, potom žiadny atóm uhlíka, ktorý je v susedstve s týmto atómom N nie je substituovaný) jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a atóm halogénu a/alebo na dostupnom atóme N (za predpokladu, že kruh tým nie je kvarternizovaný) alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka;



(IP)

kde R^2 a R^3 sú nezávisle vybrané z atómu vodíka alebo chlóru;

Rp je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupina, alkoxy skupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkanoyloxyskupina s 2 až 4 atómami uhlíka;

>A-B- je skupina vzorca >C=C(Rr)-, >CHCHRR-, >C(OH)CHRR- alebo >N-CH₂- (> znamená dve jednoduché vazby), kde Rr je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka;

D je -O-, -S-, -SO-, -SO₂- alebo >NRcp;

Rp₁ a Rp₂ sú nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa oxoskupinu (=O) [nie však keď Rcp je skupina (PC) ďalej], alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylaminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkanoylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, AR-oxymetylovú skupinu, AR-tiometylovú skupinu (kde AR má význam uvedený ďalej) alebo nezávisle, ako sa definuje pre Rcp ďalej, s podmienkou, že Rp₁ a Rp₂ nie sú fenyl, benzyl, AR (ako sa definuje ďalej), tetrazolový kruhový systém, cyklopentyl alebo cyklohexyl; a keď D je -O- alebo -S-,

Rp₁ a Rp₂ sú ďalej nezávisle hydroxyskupina alebo atóm brómu;

kde Rcp sa zvolí z (PA) až (PE) ďalej:

(PA) atóm vodíka, kyanoskupina, 2-alkoxykarbonyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 2-kyanoetenylová skupina, 2-kyano-2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlí-

ka v alkylovej časti, 2-alkylaminokarbonyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti;

(PB) fenyl, benzyl, AR (ako sa definuje ďalej) alebo tetrazolový kruhový systém [prípadne monosubstituovaný v polohe 1 alebo 2 tetrazolového kruhu alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenylovou skupinou s 2 až 4 atómami uhlíka, alkinylovou skupinou s 2 až 4 atómami uhlíka alebo alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka], kde tetrazolový kruhový systém sa viaže na atóm dusíka v >NRcp atómom uhlíka v kruhu;

(PC) $R^{13P}CO-$, $R^{13P}SO_2-$ alebo $R^{13P}CS$, kde R^{13P} sa zvolí z (PCa) až (PCf):

(PCa) AR (ako sa definuje ďalej);

(PCb) cyklopentyl alebo cyklohexyl, 1,3-dioxolan-4-yl, 1,3-dioxan-4-yl alebo 1,4-dioxan-2-yl [prípadne mono- alebo disubstituovaný substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka (vrátane geminálnej disubstitúcie), hydroxyskupinu (ale s vylúčením 1,3-dioxolan-4-ylu, 1,3-dioxan-4-ylu alebo 1,4-dioxan-2-ylu substituovaných hydroxyskupinou), alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, acetamid skupinu, alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, kyanoskupinu a triflórmetyllovú skupinu];

(PCc) atóm vodíka, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina s 1 až 4 atómami uhlíka, dialkylaminoskupina s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, 2-(5- alebo 6-členná heteroaryl)etenylová skupina, 2-(5- alebo 6-členná (čiastočne) hydrogenovaná heteroaryl)etenylová skupina, 2-fenyletenylová skupina [kde heteroarylový alebo fenylový substituent je prípadne substituovaný na vhodnom atóme uhlíka až tromi substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm halogénu, kyanoskupinu a (iba pre fenylový substituent) alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka];

(PCd) alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka [prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami (vrátane geminálnej disubstitúcie), vždy nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyskupinu a aminoskupinu, alebo prípadne monosubstituovaná kyanoskupinou, atómom halogénu, alkoxyskupinou s 1 až 10 atómami uhlíka, trifluórmetylovou skupinou, alkoxyalkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti, alkoxyalkoxyalkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkylaminovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, dialkylaminovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkanoylaminovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, N-alkyl-N-alkanoylaminovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 2 až 6 atómami uhlíka v alkanoylovej časti, skupinou $\text{alkylS(O)}_p\text{NH-}$ s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou $\text{alkylS(O)}_p\text{alkylN-}$ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, skupinou $\text{fluóralkylS(O)}_p\text{NH-}$ s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou $\text{fluóralkylS(O)}_p\text{alkylN-}$ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, fosfónovou skupinou, alkoxyhydroxyfosforylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, dialkoxyfosforylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti, skupinou $\text{alkylS(O)}_q\text{-}$ s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovou skupinou, naftylovou skupinou, fenoxyskupinou, naftoxyskupinou, fenylaminoskupinou, naftylaminoskupinou, skupinou $\text{fenylS(O)}_q\text{-}$, skupinou $\text{naftylS(O)}_q\text{-}$ [kde uvedené fenylové a naftylové skupiny sú prípadne substituované až tromi substituentami vybranými z alkoxylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, atómu halogénu a kyanoskupiny] alebo CY (ako sa definuje ďalej), kde p je 1 alebo 2 a q je 0, 1 alebo 2];

(PCe) $\text{R}^{14\text{P}}\text{C(O)Oalkyl}$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde $\text{R}^{14\text{P}}$ je prípadne substituovaný 5- alebo 6-členný heteroaryl, prípadne substituovaný fenyl, alkylaminoskupina s 1 až 4 atómami uhlíka, benzyloxyalkylaminoskupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo prípadne substituovaná alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka;

(PCf) $R^{15p}O-$, kde R^{15p} je benzylová skupina alebo prípadne substituovaná alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka;

(PD) $RdOC(Re)=CH(C=O)-$, $RfC(=O)C(=O)-$, $RgN=C(Rh)C(=O)-$ alebo $RiNHC(Rj)=CHC(=O)-$, kde Rd je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka; Re je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo Rd a Re spoločne tvoria alkylénový reťazec s 3 až 4 atómami uhlíka; Rf je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aminoskupina, alkylaminoskupina s 1 až 4 atómami uhlíka, dialkylaminoskupina s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyalkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti, hydroxyalkoxyskupina s 2 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoalkoxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 2 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, dialkylaminoalkoxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 2 až 6 atómami uhlíka alkoxylovej časti; Rg je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka; Rh je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka; Ri je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovaná fenylová skupina alebo prípadne substituovaná 5- alebo 6-členná heteroarylová skupina [a jej (čiastočne) hydrogenované verzie] a Rj je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka;

(PE) $R^{16p}CH(R^{17p})(CH_2)_{mp}-$, kde mp je 0 alebo 1; R^{17p} je atóm fluóru, kyanoskupina, alkoxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo hydroxyskupina (s tým, že keď mp je 0, R^{17p} nie je atóm fluóru alebo hydroxyskupina) a R^{16p} je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka;

kde AR je prípadne substituovaná fenylalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovaná naftyllová skupina, prípadne substituovaná 5- alebo 6-členná heteroarylová skupina; kde AR je aj prípadne substituovaný 5/6 alebo 6/6 bicyklický heteroarylový kruhový systém, v ktorom sa môžu

bicyklické heteroarylové kruhové systémy viazať cez ktorýkoľvek z kruhov obsahujúcich bicyklický systém a kde tak mono- ako aj bicyklické heteroarylové kruhové systémy sa viažu cez atóm uhlíka kruhu a môžu byť (čiastočne) hydrogenované;

kde CY sa zvolí z:

(i) cyklobutylového, cyklopentylového, cyklohexylového, cyklopentenyloveho alebo cyklohexenylového kruhu;

(ii) 5- alebo 6-členné heteroarylové skupiny, 5- alebo 6-členné heteroaryloxyskupiny, 5- alebo 6-členné heteroaryl-S(O)_q- skupiny, 5- alebo 6-členné heteroarylamínové skupiny [a ich (čiastočne) hydrogenovaných verzií]; a

(iii) 5/6 alebo 6/6 bicyklické heteroarylové skupiny, 5/6 alebo 6/6 bicyklické heteroaryloxyskupiny, 5/6 alebo 6/6 bicyklické heteroaryl-S(O)_q- skupiny, 5/6 alebo 6/6 bicyklické heteroarylamínové skupiny [a ich (čiastočne) hydrogenovaných verzií];

kde q je 0, 1 alebo 2 a ktorýkoľvek z uvedených kruhových systémov v CY môže byť prípadne substituovaný až tromi substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka [vrátane geminálnej disubstitúcie, kedy CY je cykloalkylový alebo cykloalkenylový kruh v (i)], acylovú skupinu, oxoskupinu a nitroalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka.

Aby sme sa vyhli pochybnostiam, fosfónová skupina je skupina -P(O)(OH)₂; alkoxy(hydroxy)fosforylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka je monoalkoxyderivát skupiny -O-P(O)(OH)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka; a dialkoxyfosforylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti je dialkoxyderivát skupiny -O-P(O)(OH)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti.

V tomto uskutočnení všeobecného vzorca (IP) „5- alebo 6-členná heteroarylová“ a „heteroarylový (monocyklický) kruh“ znamenajú 5- alebo 6-členný arylový kruh, kde (ak sa neuvádza inak) sú 1, 2 alebo 3 atómy kruhu zvolené z dusíka, kyslíka

a síry. Ak sa neuvádza inak, takéto kruhy sú úplne aromatické. Zvlášť príklady 5- alebo 6-členných heteroarylových kruhových systémov sú furán, pyrol, pyrazol, imidazol, triazol, pyrimidín, pyridazín, pyridín, izoxazol, oxazol, izotiazol, tiazol a tiofén.

Zvlášť príklady 5-členných heteroarylových kruhov obsahujúcich 2 alebo 3 heteroatómy nezávisle vybrané z N, O a S (s podmienkou, že nie sú prítomné žiadne vazby O-O, O-S alebo S-S; a v alternatívnom uskutočnení ani žiadne vazby N-S) sú pyrazol, imidazol, 1,2,3-triazol, oxazol, izoxazol, tiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, a v alternatívnom uskutočnení aj izotiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol alebo 1,2,3-tiadiazol.

V tomto uskutočnení všeobecného vzorca (IP) „5/6 alebo 6/6 bicyklický heteroarylový kruhový systém“ a „heteroarylový (bicyklický) kruh“ znamená aromatický bicyklický kruhový systém zahŕňajúci 6-členný kruh kondenzovaný buď k 5-člennému kruhu alebo k ďalšiemu 6-člennému kruhu, pričom bicyklický kruhový systém obsahuje 1 až 4 heteroatómy vybrané z dusíka, kyslíka a síry. Ak sa neuvádza inak, sú tieto kruhy úplne aromatické. Zvlášť príklady 5/6 a 6/6 bicyklických kruhových systémov zahŕňajú indol, benzofurán, benzimidazol, benzotiofén, benzizotiazol, benzoxazol, benzizoxazol, pyridoimidazol, pyrimidoimidazol, chinolín, chinoxalín, ftalazín, cinolín a naftyridín.

Obzvlášť prípadné substituenty pre alkylové skupiny, fenyllové (a fenyl obsahujúce časti) a naftylové skupiny a kruhové atómy uhlíka v heteroarylových (mono- alebo bicyklických) kruhoch v R^{14p} , R^{15p} , Ri a AR zahŕňajú atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, nitroskupinu, karbamoylovú skupinu, alkylkarbamoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, dialkylkarbamoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, skupinu $alkylS(O)_q-$ (q je 0, 1 alebo 2), karboxys-

kupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkenylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyl-S(O)₂aminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, benzoylaminoskupinu, benzoylovú skupinu, fenylovú skupinu (prípadne substituovanú až tromi substituentami vybranými z atómu halogénu, alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka alebo kyanoskupiny), furán, pyrol, pyrazol, imidazol, triazol, pyrimidín, pyridazín, pyridín, izoxazol, oxazol, izotiazol, tiazol, tiofén, hydroxyiminoalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyiminoalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, haloalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, nitroalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, kvanoalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkán-sulfónamidovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti. Fenylové a naftylové skupiny a heteroarylové (mono- alebo bicyklické) kruhy v R^{14p}, R_i a AR môžu byť mono- alebo disubstituované na atónoch uhlíka kruhu substituentami nezávisle vybranými z už uvedeného zoznamu niektorých prípadných substituentov.

V tomto opise výraz „alkylskupina“ alebo „alkylová skupina“ zahŕňa štruktúry s priamym alebo rozvetveným reťazcom. Napríklad alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka zahŕňa propyl, izopropyl a *terc*-butyl. Odkazy na individuálne alkylové skupiny, ako je „propyl“, sú však špecifické iba pre priamu verziu a odkazy na individuálne rozvetvené alkylové skupiny, ako je „izopropyl“, sú špecifické iba pre rozvetvenú verziu. Podobné konvencie platia pre ostatné skupiny, napríklad halogénalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňa 1-brómetyl a 2-brómetyl.

Nasledujú zvláštne a výhodné určité významy substituentov a skupín, ktoré sa vzťahujú na predkladaný opis. Tieto významy sa

môžu použiť, kde to je vhodné, s ktoroukoľvek definíciou a už opísaným uskutočnením alebo uskutočnením opísaným ďalej.

Príklady alkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a alkylovej skupiny s 1 až 5 atómami uhlíka zahŕňajú metyl, etyl a propyl a izopropyl; príklady alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka zahŕňajú metyl, etyl, propyl, izopropyl, pentyl a hexyl; príklady alkylovej skupiny s 1 až 10 atómami uhlíka zahŕňajú metyl, etyl, propyl, izopropyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl a nonyl; príklady alkanoylaminoalkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkanoylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti zahŕňajú formamidometyl, acetamidometyl a acetamidoetyl; príklady hydroxyalkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a hydroxyalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka zahŕňajú hydroxymetyl, 1-hydroxyetyl, 2-hydroxyetyl a 3-hydroxypropyl; príklady alkoxykarbonylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti zahŕňajú metoxykarbonyl, etoxykarbonyl a propoxykarbonyl; príklady 2-alkoxykarbonyletenylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti zahŕňajú 2-(metoxykarbonyl)etenyl a 2-(etoxycarbonyl)etenyl; príklady 2-kyano-2-alkyletenylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti zahŕňajú 2-kyano-2-metyletenyl a 2-kyano-2-etyletenyl; príklady 2-nitro-2-alkyletenylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti zahŕňajú 2-nitro-2-metyletenyl a 2-nitro-2-etyletenyl; príklady 2-alkylaminokarbonyletenylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti zahŕňajú 2-(metylaminokarbonyl)etenyl a 2-(etylaminokarbonyl)etenyl; príklady alkenylovej skupiny s 2 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú alyl a vinyl; príklady alkinylovej skupiny s 2 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú etynyl a 2-propynyl; príklady alkanoylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú formyl, acetyl a propionyl; príklady alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú metoxy, etoxy a propoxy; príklady alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxyskupiny s 1 až 10 atómami uhlíka zahŕňajú metoxy, etoxy, propoxy a pentoxy; príklady alkyltioskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú metyltio a etyltio; príklady alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú metylamino, etylamino a propylamino; príklady dialkylaminoskupiny s 1 až 4

atómami uhlíka zahŕňajú dimetylamino, N-etyl-N-metylamino, dietylamino, N-metyl-N-propylamino a dipropylamino; príklady halogénových skupín zahŕňajú fluór, chlór a bróm; príklady alkylsulfonylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú metylsulfonyl a etylsulfonyl; príklady alkoxyalkoxylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti a alkoxyalkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti zahŕňajú metoxy, metoxy, 2-metoxyetoxy, 2-etoxyetoxy a 3-metoxypropoxy; príklady alkoxyalkoxyalkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti zahŕňajú 2-(metoxymetoxy)etoxy, 2-(2-metoxyetoxy)etoxy, 3-(2-metoxyetoxy)propoxy a 2-(2-etoxyetoxy)etoxy; príklady alkylS(O)₂aminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú metylsulfonylamino a etylsulfonylamino; príklady alkanoylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a alkanoylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka zahŕňajú formamido, acetamido a propionylamido; príklady alkoxykarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti zahŕňajú metoxykarbonylamino a etoxykarbonylamino; príklady N-alkyl-N-alkanoylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkanoylovej časti zahŕňajú N-metylacetamido, N-etylacetamido a N-metylpropionamido; príklady alkyl-S(O)_pNH- skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, kde p je 1 alebo 2, zahŕňajú metylsulfinylamino, metylsulfonylamino, etylsulfinylamino a etylsulfonylamino; príklady alkylS(O)_palkylN- skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, kde p je 1 alebo 2, zahŕňajú metylsulfinylmetylamino, metylsulfonylmetylamino, 2-(etylulfinyl)etylamino a 2-(etylulfonyl)etylamino; príklady fluóralkylS(O)_pNH- skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, kde p je 1 alebo 2, zahŕňajú trifluórmetylsulfinylamino a trifluórmetyl-sulfonylamino; príklady fluóralkylS(O)_palkylNH- skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, kde p je 1 alebo 2, zahŕňajú trifluórmetylsulfinylmetylamino a trifluórmetylsulfonylmetylamino; príklady alkoxy(hydroxy)fosforylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti zahŕňajú metoxy(hydroxy)fosforyl a etoxy(hydroxy)fosforyl; príklady dialkoxyfosforylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti zahŕňajú dimetoxifyosforyl, dietoxifyosforyl a etoxy(metoxi)fosforyl; príklady alkylS(O)_q- skupiny s 1 až 4 atómami

uhlíka, kde q je 0, 1 alebo 2, zahŕňajú metyltio, etyltio, metylsulfinyl, etylsulfinyl, metylsulfonyl a etylsulfonyl; príklady fenylS(O) $_q$ - a naftylS(O) $_q$ - skupiny, kde q je 0, 1 alebo 2, sú fenyltio, fenylsulfinyl, fenylsulfonyl a naftyltio, naftylsulfinyl a naftylsulfonyl; príklady benzyloxyalkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti zahŕňajú benzyloxymetyl a benzyloxyetyl; príklady alkylénového reťazca s 3 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú trimetylén a tetrametylén; príklady alkoxyalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti zahŕňajú metoxymetyl, etoxymetyl a 2-metoxetyl; príklady hydroxyalkoxylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka zahŕňajú 2-hydroxyetoxy a 3-hydroxypropoxy; príklady alkylaminoalkoxylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 2 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti zahŕňajú 2-metylamoetoxy a 2-etylamoetoxy; príklady dialkylaminoalkoxylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti a 2 až 6 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti zahŕňajú 2-dimetylamoetoxy a 2-dietylamoetoxy; príklady fenylalkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti zahŕňajú benzyl a fenetyl; príklady alkylkarbamoylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú metylkarbamoyl a etylkarbamoyl; príklady dialkylkarbamoylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti zahŕňajú di(metyl)karbamoyl a di(etyl)karbamoyl; príklady hydroxyiminoalkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú hydroxyiminometyl, 2-(hydroxyimino)etyl a 1-(hydroxyimino)etyl; príklady alkoxyiminoalkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti zahŕňajú metoxyiminometyl, etoxyiminometyl, 1-(metoxyimino)etyl a 2-(metoxyimino)etyl; príklady haloalkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú halo-metyl, 1-haloetyl, 2-haloetyl a 3-halopropyl; príklady nitroalkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú nitrometyl, 1-nitroetyl, 2-nitroetyl a 3-nitropropyl; príklady aminoalkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú aminometyl, 1-aminoetyl, 2-aminoetyl a 3-aminopropyl; príklady kyanoalkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú kyanometyl, 1-kyanoetyl, 2-kyanoetyl a 3-kyanopropyl; príklady alkánsulfóna-

midovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú metánsulfonylamido a etánsulfonylamido; príklady alkylaminosulfonylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú metylaminosulfonyl a etylaminosulfonyl; príklady dialkylaminosulfonylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti zahŕňajú dimetylamino-sulfonyl, dietylamino-sulfonyl a N-metyl-N-etylamino-sulfonyl; príklady alkánsulfonyloxylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú metylsulfonyloxy, etylsulfonyloxy a propylsulfonyloxy; príklady alkanoyloxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zahŕňajú acetoxi; príklady alkylaminokarbonylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti zahŕňajú metylaminokarbonyl a etylaminokarbonyl; príklady dialkylaminokarbonylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti zahŕňajú dimetylamino-karbonyl a dietylamino-karbonyl; príklady cykloalkylovej skupiny s 3 až 8 atómami uhlíka zahŕňajú cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl; príklady cykloalkylovej skupiny s 4 až 7 atómami uhlíka zahŕňajú cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl; príklady di(N-alkyl)aminometyliminovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti zahŕňajú dimetylaminometylimino a dietylaminometylimino.

Zvlášťne významy AR2 zahŕňajú napríklad tie, kde AR2 obsahuje jeden heteroatóm, ako furán, pyrol, tiofén; tie, kde AR2 obsahuje 1 až 4 atómy dusíka, ako pyrazol, imidazol, pyridín, pyrimidín, pyrazín, pyridazín, 1,2,3- a 1,2,4-triazol a tetrazol; tie, kde AR2 obsahuje jeden atóm N a jeden atóm O, ako oxazol, izoxazol a oxazín; tie, kde AR2 obsahuje jeden atóm N a jeden atóm S, ako tiazol a izotiazol; tie, kde AR2 obsahuje dva atómy N a jeden atóm S, ako 1,2,4- a 1,3,4-tiadiazol.

Zvlášťne príklady AR2 zahŕňajú napríklad dihydropyrol (najmä 2,5-dihydropyrol-4-yl) a tetrahydropyridín (najmä 1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl).

Zvlášťne príklady AR2b zahŕňajú napríklad tetrahydrofurán, pyrrolidín, morfolín (výhodne morfolino), tiomorfolín (výhodne tiomorfolino), piperazín (výhodne piperazino), imidazolín a piperidín, 1,3-dioxolan-4-yl, 1,3-dioxan-4-yl, 1,3-dioxan-5-yl a

1,4-dioxan-2-yl.

Zvláštné významy AR3 zahŕňajú napríklad bicyklické benzo-kondenzované systémy obsahujúce 5- alebo 6-členný heteroarylový kruh obsahujúci jeden atóm dusíka a prípadne 1 až 3 ďalšie heteroatómy vybrané z kyslíka, síry a dusíka. Špecifické príklady takýchto druhov zahŕňajú napríklad incol, benzofurán, benzotiofén, benzimidazol, benzotiazol, benzizotiazol, benzoxazol, benzizoxazol, chinolín, chinoxalín, ftalazín a cinolín.

Ďalšie zvláštné príklady AR3 zahŕňajú 5/5, 5/6 a 6/6 bicyklické kruhové systémy obsahujúce heteroatómy v oboch kruhoch. Špecifické príklady takýchto kruhových systémov zahŕňajú napríklad purín a naftyridín.

Ďalšie zvláštné príklady AR3 zahŕňajú bicyklické heteroarylové kruhové systémy s aspoň jedným atómom dusíka ako koncovým atómom mostíka a prípadne ďalšie 1 až 3 heteroatómy vybrané z kyslíka, síry a dusíka. Špecifické príklady takýchto kruhových systémov zahŕňajú napríklad 3H-pyrolo[1,2-a]pyrol, pyrolo[2,1-b]tiazol, 1H-imidazo[1,2-a]pyrol, 1H-imidazo[1,2-b]imidazol, 1H,3H-pyrolo[1,2-c]oxazol, 1H-imidazo[1,5-a]pyrol, pyrolo[1,2-b]izoxazol, imidazo[5,1-b]tiazol, imidazo[2,1-b]tiazol, indolizín, imidazo[1,2-a]pyridín, imidazo[1,5-a]pyridín, pyrazolo[1,5-a]pyridín, pyrolo[1,2-b]pyridazín, pyrolo[1,2-c]pyrimidín, pyrolo-[1,2-a]pyrazín, pyrolo[1,2-a]pyrimidín, pyrido[2,1-c]-s-triazol, s-triazolo[1,5-a]pyridín, imidazo[1,2-c]pyrimidín, imidazo-[1,2-a]pyrazín, imidazo[1,2-a]pyrimidín, imidazo[1,5-a]pyrazín, imidazo[1,5-a]pyrimidín, imidazo[1,2-b]pyridazín, s-triazolo-[4,3-a]pyrimidín, imidazo[5,1-b]oxazol a imidazo[2,1-b]oxazol. Ďalšie špecifické príklady takýchto kruhových systémov zahŕňajú napríklad [1H]-pyrolo[2,1-c]oxazín, [3H]-oxazolo[3,4-a]pyridín, [6H]-pyrolo[2,1-c]oxazín a pyrido[2,1-c]-[1,4]-oxazín. Ďalšie špecifické príklady 5/5 bicyklických kruhových systémov sú imidazooxazol alebo imidazotiazol, najmä imidazo[5,1-b]tiazol, imidazo-[2,1-b]tiazol, imidazo[5,1-b]oxazol alebo imidazo[2,1-b]oxazol.

Zvlášťne príklady AR3a a AR3b zahŕňajú napríklad indolín, 1,3,4,6,9,9a-hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl, 1,2,3,5,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrid-7-yl, 1,5,8,8a-tetrahydrooxazolo[3,4-a]pyrid-7-yl, 1,5,6,7,8,8a-hexahydrooxazolo-[3,4-a]pyrid-7-yl, (7aS) [3H,5H]-1,7a-dihydropyrolo[1,2-c]oxazol-6-yl, (7aS) [5H]-1,2,3,7a-tetrahydropyrolo[1,2-c]imidazol-6-yl, (7aR) [3H,5H]-1,7a-dihydropyrolo[1,2-c]oxazol-6-yl, [3H,5H]-pyrolo[1,2-c]oxazol-6-yl, [5H]-2,3-dihydropyrolo[1,2-c]imidazol-6-yl, [3H,5H]-pyrolo[1,2-c]tiazol-6-yl, [3H,5H]-1,7a-dihydropyrolo[1,2-c]tiazol-6-yl, [5H]-pyrolo[1,2-c]imidazol-6-yl, [1H]-3,4,8,8a-tetrahydropyrolo[2,1-c]oxazin-7-yl, [3H]-1,5,8,8a-tetrahydrooxazolo[3,4-a]pyrid-7-yl, [3H]-5,8-dihydrooxazolo-[3,4-a]-pyrid-7-yl a 5,8-dihydroimidazo[1,5-a]pyrid-7-yl.

Zvlášťne významy AR4 zahŕňajú napríklad pyrolo[a]chinolín, 2,3-pyroloizochinolín, pyrolo[a]izochinolín, 1H-pyrolo[1,2-a]-benzimidazol, 9H-imidazo[1,2-a]indol, 5H-imidazol[2,1-a]izindol, 1H-imidazo[3,4-a]indol, imidazo[1,2-a]chinolín, imidazo-[2,1-a]izochinolín, imidazo[1,5-a]izochinolín.

V opise sa používa nomenklatura, ktorá sa uvádza napríklad v „Heterocyclic Compounds (Systems with bridgehead nitrogen)“, W. L. Mosby (Interscience Publisher, Inc., New York 1961), časť 1 a 2.

Ak sa uvádzajú prípadné substituenty, pri takejto substitúcii nie je výhodná, ak sa neurčuje inak, geminálna disubstitúcia. Ak sa niekde inde neurčia vhodné prípadné substituenty pre zvlášťnu skupinu, potom sa uvažujú tie, ktoré sa určili pre podobné skupiny.

Vhodné substituenty na AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 a CY2 sú (na dostupnom atóme uhlíka) až tri substituenty nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka (prípadne substituovanú (výhodne jedným) substituentami vybranými nezávisle zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyskupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu al-

$\text{R}^1\text{S}(\text{O})_q-$ (q je 0, 1 alebo 2) (pričom posledný substituent je výhodne iba na $\text{AR}1$), alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkanoylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $-\text{CONR}^1\text{R}^2$, trifluórmetylovú skupinu, hydroxyskupinu, atóm halogénu, nitroskupinu, kyanoskupinu, tiolovú skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoyloxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, dimetylaminometylénaminokarbonylovú skupinu, di-(N-alkyl)aminometylimínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyl SO_2 aminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka {prípadne substituovaná karboxyskupinou alebo alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti}, alkinylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka v alkinylovej časti, alkanoylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, oxoskupinu ($=\text{O}$), tioxoskupinu ($=\text{S}$), alkanoylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka {alkanoylová skupina je prípadne substituovaná hydroxyskupinou}, skupinu alkyl- $\text{S}(\text{O})_q-$ (q je 0, 1 alebo 2) {alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa kyanoskupinu, hydroxyskupinu a alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka}, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ alebo $-\text{NR}^1\text{R}^2$ [kde R^1 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; R^2 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka].

Ďalej vhodné substituenty na $\text{AR}1$, $\text{AR}2$, $\text{AR}2a$, $\text{AR}2b$, $\text{AR}3$, $\text{AR}3a$, $\text{AR}3b$, $\text{AR}4$, $\text{AR}4a$, $\text{CY}1$ a $\text{CY}2$ (na dostupných atómoch uhlíka) ako aj na alkylových skupinách (ak sa neurčuje inak) sú až tri substituenty nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa trifluórmetoxyskupinu, benzoylamínoskupinu, benzoylovú skupinu, fenylovú skupinu {prípadne substituovanú až tromi substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa atóm halogénu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo kyanoskupinu}, furán, pyrol, pyrazol, imidazol, triazol, pyrimidín, pyridazín, pyridín, izoxazol, oxazol, izotiazol, tiazol, tiofén, hydroxyiminoalkylovú

skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyiminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, halogénalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkánsulfónamidovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $-SO_2NRvRw$ [kde Rv je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; Rw je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka].

Výhodné prípadné substituenty na AR2b, ako 1,3-dioxolan-4-yl, 1,3-dioxan-4-yl, 1,3-dioxan-5-yl alebo 1,4-dioxan-2-yl, sú mono- a disubstitúcie substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka (vrátane geminálnej disubstitúcie), alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, acetamidoskupinu, alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu a fenylovú skupinu.

Výhodné prípadné substituenty na CY1 a CY2 sú mono- alebo disubstitúcie substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka (vrátane geminálnej disubstitúcie), hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, acetamidoskupinu, alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, kyanoskupinu a trifluórmetylovú skupinu.

Výhodné substituenty na AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4 a AR4a sú (na dostupnom atóme dusíka, kde takáto substitúcia nevedie ku kvarternizácii) alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka (kde alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka a alkanoylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka je prípadne substituovaná (výhodne jedným) substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa kyanoskupinu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $alkylS(O)_q-$ s 1 až 4 atómami uhlíka (q je 0, 1 alebo 2), alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $-CORvRw$ alebo skupinu $-NRvRw$ [kde Rv je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; Rw je a-

tóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka}}, alke-nylalkenylová skupina s 2 až 4 atómami uhlíka, alkinylová skupina s 2 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti alebo oxoskupina (na tvorbu N-oxidu).

Vhodné farmaceuticky prijateľné soli zahŕňajú kyslé adičné soli, ako sú metánsulfonát, fumarát, chlorid, citrát, maleát, tartarát a (menej výhodne) bromid. Výhodnými soľami sú aj soli s kyselinou fosforečnou a kyselinou sírovou. V ďalšom aspekte sú výhodné bázičné soli, ako sú soli alkalických kovov, napríklad sodíka, soli kovov alkalických zemín, napríklad vápnika alebo horčíka, alebo soli organických amínov, ako je napríklad trietylamín, morfolín, N-metylpiperidín, N-etylpiperidín, prokaín, dibenzylamín, N,N-dibenzyletylamín, tris(2-hydroxyetyl)amín, N-metyl-D-glukamín, a aminokyselín, ako je lyzín. V závislosti od náboja funkčných skupín a od mocnenstva katiónu môže byť prítomných viacero katiónov a aniónov. Výhodnou farmaceuticky prijateľnou soľou je sodná soľ.

Na urýchlenie izolácie soli počas prípravy môže však byť výhodné vybrať soľ, ktorá je menej rozpustná vo vybranom rozpúšťadle bez ohľadu na to, či je farmaceuticky prijateľná alebo nie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu podávať vo forme prekurzora liečiva, ktorý sa v ľudskom alebo zvieracom tele prevedie na zlúčeninu všeobecného vzorca I. Prekurzor liečiva sa môže použiť s cieľom zmeniť alebo zlepšiť fyzikálny a/alebo farmakokinetický profil východiskovej látky, a môže vzniknúť, keď východisková zlúčenina obsahuje vhodnú skupinu alebo substituent, ktorý sa môže derivatizovať na formu prekurzora liečiva. Príklady prekurzorov liečiv zahŕňajú *in vivo* hydrolyzovateľné estery zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ.

V stave techniky sú rôzne druhy prekurzorov liečiv, pozri napríklad:

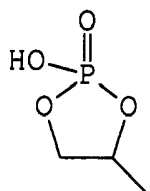
- a) Design of Prodrugs, vydal H. Bundgaard (Elsevier, 1985) a Methods in Enzymology, diel 42, str. 309-396, vydal K. Widder a kol. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, vydal Krogsgaard-Larsen a H. Bundgaard, kapitola 5, „Design of Application of Prodrugs“, H. Bundgaard, str. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard a kol., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); a
- e) N. Kakeya a kol., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984).

In vivo hydrolyzovateľný ester zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ obsahujúca karboxy- alebo hydroxyskupinu je napríklad farmaceuticky prijateľný ester, ktorý sa hydrolyzuje v ľudskom alebo zvieracom tele na východiskovú kyselinu alebo alkohol. Vhodné farmaceuticky prijateľné estery karboxyskupiny zahŕňajú alkokymetylestery s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, napríklad metoxymetyl; alkanoyloxy-metylestery s 1 až 6 atómami uhlíka v alkanoylovej časti, napríklad pivaloyloxymetyl; estery kyseliny ftalovej; cykloalkoxykarbonyloxyalkylové estery s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkoxylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, napríklad cyklohexylkarbonyloxyetyl; 1,3-dioxolan-2-ylmetylové estery, napríklad 5-metyl-1,3-dioxolan-2-ylmetyl; a alkoxykarbonyloxyetylové estery s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, napríklad 1-metoxykarbonyloxyetyl, a môžu sa pripraviť na ktorejkoľvek karboxylovej skupine v zlúčeninách podľa vynálezu.

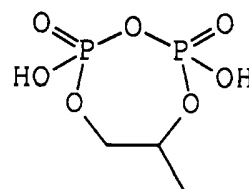
In vivo hydrolyzovateľný ester zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ obsahujúca hydroxyskupinu alebo skupiny zahŕňa anorganické estery, ako sú fosfátové estery (vrátane fosforamidových cyklických esterov) a α -acyloxyalkylové étery a príbuzné zlúčeniny, ktoré ako výsledok *in vivo* hydrolýzy esterového štiepenia poskytujú východiskovú hydroxys-

kupinu (hydroxyskupiny). Príklady α -acyloxyalkylových éterov zahŕňajú acetoxymetoxyskupinu a 2,2-dimetylpropionyloxymetoxyskupinu. Výber *in vivo* hydrolyzovateľného esteru tvoriaceho skupiny pre hydroxyskupinu zahŕňa alkanoylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, benzoylovú skupinu, fenylacetylovú skupinu a substitúovanú benzoylovú a fenylacetylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkoxylovej časti (pričom vznikajú alkylkarbonátové estery), dialkylkarbamoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti a N-(dialkylaminoetyl)-N-alkylkarbamoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 4 atómy uhlíka v alkylkarbamoylovej časti (pričom vznikajú karbamáty), dialkylaminoacetylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a karboxyacetylovú skupinu. Príklady substituentov na benzoylovej skupine zahŕňajú chlórmetylovú alebo aminometylovú skupinu, alkylaminometylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a dialkylaminometylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, a morfolínovú skupinu alebo piperazínovú skupinu viazanú atómom dusíka cez metylénovú spojovaciu skupinu na polohu 3 alebo 4 benzoylového kruhu.

Určité vhodné *in vivo* hydrolyzovateľné estery zlúčeniny všeobecného vzorca I sa opisujú v rámci definícií uvedených v tomto opise, napríklad estery opísané v definícii (Rc2d) a niektoré skupiny v rámci (Rc2c). Vhodné *in vivo* hydrolyzovateľné estery zlúčeniny všeobecného vzorca I sa opisujú ďalej. Napríklad 1,2-diol sa môže cyklizovať za vzniku cyklického esteru vzorca (PD1) alebo pyrofosfátu vzorca (PD2).



(PD1)

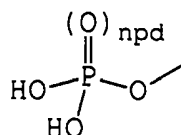


(PD2)

Obzvlášť zaujímavé sú také cyklické prekurzory liečiv, kde 1,2-diol je na alkylovom reťazci s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorý

sa viaže na karbonylovú skupinu v substituentе vzorca Rc nesenom atómom dusíka v (TC4). Estery zlúčenín všeobecného vzorca I, kde sú hydroxyskupiny v (PD1) a (PD2) chránené alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovou skupinou a benzylovou skupinou, sú užitočnými medziproduktami pri príprave takýchto prekursorov liečiv.

Ďalšie *in vivo* hydrolyzovateľné estery zahŕňajú fosforamidové estery ako aj zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých ktorákolvek voľná hydroxyskupina nezávisle tvorí fosforylový (npd je 1) alebo fosfirylový (npd je 0) ester vzorca (PD3).



(PD3)

Užitočné medziprodukty na prípravu takýchto esterov zahŕňajú zlúčeninu obsahujúcu skupinu (skupiny) vzorca (PD3), kde sú buď jedna alebo obe hydroxyskupiny v (PD3) nezávisle chránené alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka (tieto zlúčeniny samotné sú takisto zaujímavé), fenylovou alebo fenylalkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti (ako sú fenylové skupiny prípadne substituované jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, nitroskupinu, atóm halogénu a alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka).

Prekursorov liečiv obsahujúce skupiny, ako sú (PD1), (PD2) a (PD3) sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca I obsahujúcej vhodné hydroxyskupiny (hydroxyskupinu) s vhodne chráneným fosforylačným činidlom (napríklad obsahujúcim atóm chlóru alebo dialkylamínovú odstupujúcu skupinu) a potom oxidáciou (ak je to nevyhnutné) a odstránením ochrannej skupiny.

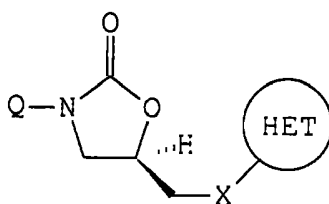
Ak zlúčenina všeobecného vzorca I obsahuje rad voľných hydroxyskupín, tieto skupiny, ktoré sa neprevádzajú na funkčné skupiny prekursorov liečiv, sa môžu chrániť (napríklad použitím

terc-butyldimetylsilylovej skupiny) a neskôr sa z nich môže ochranná skupina odstrániť. Na fosforyláciu a defosforyláciu alkoholových funkčných skupín sa môžu použiť aj enzymatické metódy.

Ostatné zaujímavé *in vivo* hydrolyzovateľné estery zahŕňajú napríklad tie, v ktorých sa Rc definuje ako napríklad $R^{14}C(O)O\text{-alkyl-CO-}$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti (kde R^{14} je napríklad benzyloxyalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo fenylová skupina). Vhodné substituenty na fenylovej skupine v takýchto esteroch zahŕňajú napríklad 4-alkylpiperazinoalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylových častiach, piperazinoalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a morfolinoalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti.

Farmaceuticky prijateľné soli *in vivo* hydrolyzovateľného esteru sa môžu pripraviť konvenčnými technikami. Napríklad zlúčeniny obsahujúce skupinu vzorca (PD1), (PD2) a/alebo (PD3) sa môžu ionizovať (čiastočne alebo úplne) za vzniku solí s vhodným počtom protiiónov. Tak napríklad ak *in vivo* hydrolyzovateľný ester prekursoru liečiva zlúčeniny všeobecného vzorca I obsahuje dve skupiny (PD3), potom sú v celej molekule prítomné štyri funkčné skupiny HO-P-, pričom každá z nich môže tvoriť príslušnú soľ (tak napríklad celá molekula môže tvoriť mono-, di-, tri- alebo tetrasodnú soľ).

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú chirálne centrum v polohe C-5 oxazolidinónového kruhu. Farmaceuticky aktívny enantiomér má všeobecný vzorec (IA).



(IA)

Predkladaný vynález zahŕňa zobrazený čistý enantiomér alebo zmes 5R a 5S enantiomérov, napríklad racemickú zmes. Ak sa použije zmes enantiomérov, na dosiahnutie rovnakého účinku ako v prípade farmaceuticky aktívneho enantioméru sa použije väčšie množstvo tejto zmesi (v závislosti od pomeru enantiomérov). Aby sme sa vyhli pochybnostiam, zobrazený enantiomér je 5R enantiomér.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu mať aj ďalšie chirálne centrá. Je potrebné vziať do úvahy, že vynález zahŕňa všetky takéto diastereoizoméry a racemické zmesi, ktoré sa vyznačujú antibakteriálnymi účinkami. V stave techniky je veľmi dobre známe ako pripraviť opticky aktívne formy (napríklad štiepením racemickej formy rekryštalizačnými technikami, chirálnymi syntézami, enzymatickým štiepením, biotransformáciou alebo chromatografickou separáciou) a ako stanoviť antibakteriálnu účinnosť.

Vynález zahŕňa aj všetky tautomérne formy zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré sa vyznačujú antibakteriálnou účinnosťou.

Je potrebné vziať do úvahy, že určité zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu existovať v solvatovaných a v nesolvatovaných formách, ako sú napríklad hydratované formy. Je potrebné vziať do úvahy, že vynález zahŕňa všetky takéto solvatované formy, ktoré sa vyznačujú antibakteriálnou účinnosťou.

Je potrebné vziať do úvahy aj to, že určité zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu vykazovať polymorfiu a že vynález zahŕňa všetky takéto formy, ktoré sa vyznačujú antibakteriálnou účinnosťou.

Ako sa už uviedlo, našli sme zlúčeniny, ktoré majú dobrú účinnosť proti širokému spektru grampozitívnych patogénov, vrátane organizmov, o ktorých je známe, že sú odolné voči väčšine vo všeobecnosti používaných antibiotík. Dôležitými znakmi sú fyzikálne a farmakokinetické vlastnosti, napríklad zvýšená stabilita proti metabolizmu peptidázy cicavcov, a priaznivý toxikologický profil. Výhodné sú nasledovné zlúčeniny, ktoré sa vyzna-

čujú najmä priaznivými fyzikálnymi alebo farmakokinetickými vlastnosťami.

Obzvlášť výhodné zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo všeobecného vzorca (IP) alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ alebo *in vivo* hydrolyzovateľný ester, kde substituenty Q, X, HET, T a ostatné uvedené substituenty majú uvedený význam alebo akýkoľvek z nasledovných významov (ktoré sa môžu použiť, kde to je vhodné, s akoukoľvek definíciou a príkladmi uskutočnenia opísanými ďalej).

Výhodne sa Q zvolí z Q1, Q2, Q4, Q6 a Q9; najmä z Q1, Q2 a Q9; výhodnejšie z Q1 a Q2; a najvýhodnejšie Q je Q1.

Výhodne sa T zvolí z (TAf), (TDb) alebo (TC); najmä skupiny (TCb) a (TCc); výhodnejšie (TC2), (TC3) a (TC4); najvýhodnejšie (TC5), (TC7) alebo (TC9) a ešte výhodnejšie (TC5). Obzvlášť výhodné sú prípady, kedy sa T nachádza v Q1 a Q2, najmä v Q1.

Výhodné významy pre ostatné substituenty (ktoré sa môžu použiť, kde to je vhodné, s akoukoľvek uvedenou definíciou alebo príkladmi uskutočnenia opísanými ďalej) sú nasledovné:

(a) Výhodne X je -O-;

(a1) V ďalšom aspekte X je -S-;

(b) Výhodne HET je pyrazol, imidazol, oxazol, izoxazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, izotiazol alebo 1,2,5-tiadiazol. Ešte výhodnejšie HET je pyrazol-3-yl, imidazol-2-yl, oxazol-2-yl, izoxazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, izotiazol-3-yl alebo 1,2,5-tiadiazol-3-yl;

(b1) Obzvlášť výhodne HET je izoxazol (prípadne substituovaný ako sa už uviedlo), najmä izoxazol-3-yl;

(B2) V ďalšom uskutočnení HET má už definovaný význam alebo význam uvedený ďalej, ale s vylúčením tiazolu a tiadiazolu; v ďalšom uskutočnení HET má už definovaný význam alebo význam uvedený ďalej, ale s vylúčením izotiazolu a tiadiazolu;

- (b3) Výhodne je HET nesubstituovaný;
- (c) Výhodne Rp je atóm vodíka;
- (d) Výhodne sú Rp1 a Rp2 nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, hydroxymetylovú skupinu, alkoxymetylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti alebo karbamoylovú skupinu;
- (e) Výhodnejšie Rp1 a Rp2 sú atóm vodíka;
- (f) Výhodne jeden z R^2 a R^3 je atóm vodíka a druhý atóm fluóru;
- (g) V ďalšom aspekte sú oba R^2 a R^3 atóm fluóru;
- (h) Výhodne $>A-B-$ je skupina vzorca $>C=CH-$ (t. j. Rr je výhodne vodík) alebo skupina $>N-CH_2-$;
- (i) Výhodne D je $-O-$ alebo $>NRcp$;
- (j) Výhodne Rcp je AR, $R^{13p}CO-$, $R^{13p}SO_2-$, $R^{-3p}CS$;
- (k) Výhodnejšie Rcp je AR (najvýhodnejšie benzyl, pyrimidinyl, pyridyl, pyridazinyl alebo pyrazinyl) alebo $R^{13p}CO-$ (najmä $R^{13p}CO-$);
- (l) Výhodne AR je 5- alebo 6-členný heteroaryl; výhodnejšie AR je 6-členný heteroaryl, ako je pyridyl;
- (m) Výhodné substituenty pre fenyl a atómy uhlíka v heteroarylových (mono- a bicyklických) kruhových systémoch v AR, R^{14p} a Ri zahŕňajú atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, skupinu $alkylS(O)_p-$ s 1 až 4 atómami uhlíka a alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;
- (n) Výhodne sú prípadne substituované kruhové systémy v AR, R^{14p} a Ri nesubstituované;
- (n1) V ďalšom uskutočnení v definícii R^{13p} v (PC) uskutočnenia

(IP) sú 1,3-dioxolan-4-yl a 1,4-dioxan-2-yl vylúčené;

(o) Výhodne R^{13p} je alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka (prípadne substituovaná jednou alebo dvoma hydroxyskupinami alebo alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka), alkylaminoskupina s 1 až 4 atómami uhlíka, dimetylaminoalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkoxymetylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkanoylmetylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkanoylovej časti, alkanoyloxyalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkanoylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxyskupina s 1 až 5 atómami uhlíka alebo 2-kyanoetylová skupina;

(p) Výhodnejšie R^{13p} je 1,2-dihydroxyetylová skupina, 1,3-dihydroxyprop-2-yllová skupina, 1,2,3-trihydroxyprop-1-yllová skupina, metoxykarbonylová skupina, hydroxymetylová skupina, metylová skupina, metylaminová skupina, dimetylaminometylová skupina, metoxymetylová skupina, acetoxymetylová skupina, metoxyskupina, metyltioskupina, naftylová skupina, terc-butoxyskupina alebo 2-kyanoetylová skupina;

(p1) Ešte výhodnejšie R^{13p} je 1,2-dihydroxyetylová skupina, 1,3-dihydroxyprop-2-yllová skupina alebo 1,2,3-trihydroxyprop-1-yllová skupina;

(q) Výhodné prípadné substituenty pre alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v R^{14p} sú hydroxyskupina, kyanoskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina s 1 až 4 atómami uhlíka, dialkylaminoskupina s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, skupina $alkylS(O)_p$ - (kde p je 1 alebo 2), karboxyskupina, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkoxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka, piperazínová alebo morfolínová skupina;

(r) Výhodné prípadné substituenty pre alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v R^{15p} sú hydroxyskupina, alkoxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka, kyanoskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina s

1 až 4 atómami uhlíka, dialkylaminoskupina s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, skupina alkylS(O)p- (kde p je 1 alebo 2);

(s) Výhodne 5- alebo 6-členný heteroaryl v R^{14p} je pyridyl alebo imidazol-1-yl;

(t) Výhodne R^{15p} je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka; najvýhodnejšie R^{15p} je terc-butylová skupina alebo metylová skupina;

(u) Výhodne R^{17p} je kyanoskupina alebo atóm fluóru;

(v) Výhodne R^{16p} je atóm vodíka;

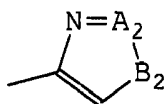
(w) Výhodne CY je naftoxyskupina, najmä naft-1-oxyskupina alebo naft-2-oxyskupina.

V prípadoch, kedy sú výhodné významy uvedené pre substituenty v zlúčenine všeobecného vzorca (IP), zodpovedajúce substituenty v zlúčenine všeobecného vzorca I majú rovnaké výhodné významy (napríklad R^{13} a Rc vo všeobecnom vzorci I zodpovedá Rcp a R^{13p} vo všeobecnom vzorci (IP) a podobne pre skupiny D a G). Pre zlúčeniny všeobecného vzorca I sú výhodné tie významy pre Rc, ktoré sú uvedené v skupine (Rc2). Výhodné významy pre R^{13p} uvedené pre zlúčeniny všeobecného vzorca (IP) sú výhodnými významami aj pre R^{13} v zlúčeninách všeobecného vzorca I. V definícii (Rc2c) sú AR2a, AR2b, AR3a a AR3b verzie skupín AR2 a AR3 vylúčené.

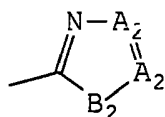
V ďalšom aspekte je HET C-viazaný 5-členný heteroarylový kruh obsahujúci 2 alebo 3 heteroatómy nezávisle vybrané z N, O a S (s podmienkou, že tu nie sú žiadne väzby O-O, O-S, S-S alebo N-S), pričom kruh je prípadne substituovaný na ktoromkoľvek dostupnom atóme uhlíka (za predpokladu, že keď atóm N je v susedstve X-väzby, potom žiadny atóm uhlíka, ktorý susedí s týmto atómom N nie je substituovaný) jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupinu, alkylamínovú skupinu s 1 až

4 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a atóm halogénu, a/alebo na dostupnom atóme N (za predpokladu, že sa tým kruh nekvarternizuje) alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka.

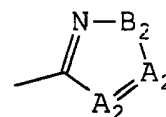
V ďalšom aspekte je HET vybraný zo vzorcov (HET1) až (HET3)



(HET1)



(HET2)



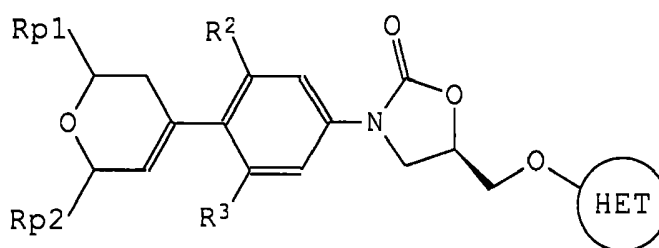
(HET3)

kde A_2 je atóm uhlíka alebo dusíka a B_2 je O, S alebo N (s maximálne 3 heteroatómami v kruhu), pričom atómy uhlíka a dusíka v kruhu sú prípadne substituované, ako sa už uviedlo pre HET (výhodne so žiadnou substitúciou na ktoromkoľvek atóme uhlíka, ktorý susedí so špecifickým atómom dusíka).

V ďalšom uskutočnení má HET už definovaný význam a je aj prípadne substituovaný na dostupnom atóme uhlíka alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti.

Uvedené definície HET sú výhodné v uskutočnení (IP) a s výhodným významom (n1) pre skupinu R^{3p} .

Obzvlášť výhodné zlúčeniny podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (IB)



(IB)

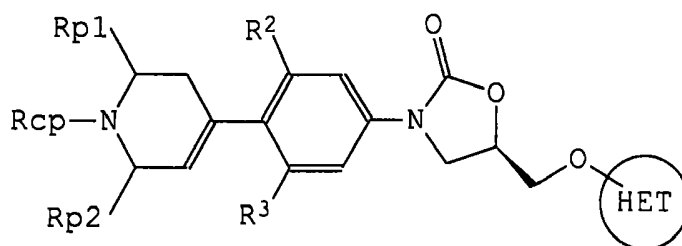
kde HET je izoxazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, izotiazol-3-yl alebo 1,2,5-tiadiazol-3-yl; R^2 a R^3 sú nezávisle atóm vodíka alebo atóm fluóru; a R^{p1} a R^{p2} sú nezávisle atóm vodíka, hydroxys-

kupina, atóm brómu, alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, karboxyskupina, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, hydroxymetylová skupina, alkoxymetylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti alebo karbamoylová skupina; alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšie výhodné zlúčeniny podľa vynálezu sú najmä zlúčeniny všeobecného vzorca (IB), kde HET je izoxazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, izotiazol-3-yl alebo 1,2,5-tiadiazol-3-yl; R^2 a R^3 sú nezávisle atóm vodíka alebo atóm fluóru; a R_{p1} a R_{p2} sú nezávisle atóm vodíka, AR-oxymetyl alebo AR-tiometyl (kde AR je fenyl, fenylalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, naftyl, furán, pyrol, pyrazol, imidazol, triazol, pyrimidín, pyridazín, pyridín, izoxazol, oxazol, izotiazol, tiazol alebo tiofén); alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Z uvedených výhodných zlúčenín všeobecného vzorca (IB) podľa vynálezu sú výhodné najmä tie zlúčeniny, kde R_{p1} a R_{p2} sú atóm vodíka.

Obzvlášť výhodné zlúčeniny podľa vynálezu sú ďalej zlúčeniny všeobecného vzorca (IC)



(IC)

kde HET je izoxazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, izotiazol-3-yl alebo 1,2,5-tiadiazol-3-yl; R^2 a R^3 sú nezávisle atóm vodíka alebo atóm fluóru; R_{p1} a R_{p2} sú nezávisle atóm vodíka, AR-oxymetyl alebo AR-tiometyl (kde AR je fenyl, fenylalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, naftyl, furán, pyrol, pyrazol, imidazol, triazol, pyrimidín, pyridazín, pyridín, izoxazol, oxazol, izotiazol, tiazol alebo tiofén), alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, karboxyskupina, alkoxykarbonylová skupina s 1 až

4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, hydroxymetylová skupina, alkoxyetylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti alebo karbamoylová skupina; a Rcp je kyanoskupina, pyrimidin-2-yl, 2-kyanoetylová skupina, 2-kyano-2-alkyletylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alebo Rcp je skupina vzorca $R^{13p}CO-$, $R^{13p}SO_2-$ alebo $R^{13p}CS-$ (kde R^{13p} je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 5 atómami uhlíka [prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými nezávisle zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyskupinu a aminoskupinu, alebo prípadne monosubstituovaná alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou $alkylS(O)_q-$ s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, naftoxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 2 až 6 atómami uhlíka alebo skupinou $alkylS(O)_pNH-$ s 1 až 4 atómami uhlíka, kde p je 1 alebo 2 a q je 0, 1 alebo 2], imidazol, triazol, pyrimidín, pyridazín, pyridín, izoxazol, oxazol, izotiazol, tiazol, pyridoimidazol, pyrimidoimidazol, chinoxalín, chinazolín, ftalazín, cinolín alebo naftyridín, alebo R^{13p} je skupina vzorca $R^{14p}C(O)Oalkyl$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, kde R^{14p} je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka) alebo Rcp je skupina vzorca $RfC(=O)C(=O)$, kde Rf je alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka; alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

Z uvedených obzvlášť výhodných zlúčenín všeobecného vzorca (IC) podľa vynálezu sú ďalej vhodné tie zlúčeniny, kde HET je izoxazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, izotiazol-3-yl alebo 1,2,5-tiadiazol-3-yl; R^2 a R^3 sú nezávisle atóm vodíka alebo atóm fluóru; Rpl a Rp2 sú nezávisle atóm vodíka, AR-oxymetyl alebo AR-tiometyl (kde AR je fenyl, fenylalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, naftyl, furán, pyrol, pyrazol, imidazol, triazol, pyrimidín, pyridazín, pyridín, izoxazol, oxazol, izotiazol, tiazol alebo tiofén), alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, karboxyskupina, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, hydroxymetylová skupina, alkoxyetylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti alebo karbamoylová skupina; a Rcp je kyanoskupina, pyrimidin-2-yl, 2-kyanoetylová skupina, 2-kyano-2-alkyletylová

skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo Rcp je skupina vzorca $R^{13p}CO-$, $R^{13p}SO_2-$ alebo $R^{13p}CS-$ (kde R^{13p} je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 5 atómami uhlíka [prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými nezávisle zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyskupinu a aminoskupinu, alebo prípadne monosubstituovaná alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou alkyl-S(O)_q- s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylaminoskupinou s 2 až 6 atómami uhlíka alebo skupinou alkylS(O)_pNH- s 1 až 4 atómami uhlíka, kde p je 1 alebo 2 a q je 0, 1 alebo 2], pyridín, alebo R^{13p} je skupina vzorca $R^{14p}C(O)Oalkyl$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde R^{14p} je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka) alebo Rcp je skupina vzorca $RfC(=O)C(=O)$, kde Rf je alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka; alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

Z uvedených obzvlášť výhodných zlúčenín všeobecného vzorca (IC) podľa vynálezu sú výhodné najmä zlúčeniny, kde HET je izoxazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, izotiazol-3-yl alebo 1,2,5-tiadiazol-3-yl; R^2 a R^3 sú nezávisle atóm vodíka alebo atóm fluóru; Rp1 a Rp2 sú atóm vodíka; a Rcp je pyrid-2-yl (prípadne substituovaný kyanoskupinou), alebo Rcp je skupina vzorca $R^{13p}CO-$ (kde R^{13p} je atóm vodíka, 1,3-dioxolan-4-yl (prípadne disubstituovaný alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkylskupinou s 1 až 5 atómami uhlíka [prípadne substituovanou jednou alebo viacerými hydroxyskupinami] alebo R^{13p} je skupina vzorca $R^{14p}C(O)Oalkyl$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde R^{14p} je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka); alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

Z uvedených obzvlášť výhodných zlúčenín všeobecného vzorca (IC) podľa vynálezu sú obzvlášť výhodné tie zlúčeniny, kde Rcp je skupina vzorca $R^{13p}CO-$, kde R^{13p} je atóm vodíka, 1,3-dioxolan-4-yl (prípadne disubstituovaný alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkylskupinou s 1 až 5 atómami uhlíka [substituovanou dvoma hydroxyskupinami]); alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

V ďalšom aspekte vynálezu sú ďalej všetky uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca (IB) alebo (IC) výhodné, ak HET je izoxazol-3-yl, izotiazol-3-yl alebo 1,2,5-tiadiazol-3-yl.

Ešte v ďalšom aspekte sa vynález týka všetkých uvedených zlúčenín všeobecného vzorca (IB) alebo (IC), kde HET je izoxazol-3-yl alebo 1,2,4-oxadiazol-3-yl.

Ešte v ďalšom aspekte sa vynález týka všetkých uvedených zlúčenín všeobecného vzorca (IB) alebo (IC), kde HET je izoxazol-3-yl.

V ďalšom aspekte vynález poskytuje výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (IP), kde -X-HET je izoxazol-3-yloxy, 1,2,4-oxadiazol-3-yloxy, izotiazol-3-yloxy, 1,2,5-tiadiazol-3-yloxy; >A-B- je >N-CH₂- a D je NR_cp, kde R_cp je 6-členný arylový kruh obsahujúci 1, 2 alebo 3 atómy dusíka v kruhu ako jediné heteroatómy kruhu, viazaný cez uhlíkový atóm kruhu a prípadne substituovaný na uhlíkovom atóme kruhu jedným, dvoma alebo tromi substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu alkylS(O)_q- s 1 až 4 atómami uhlíka (kde q je 0, 1 alebo 2), skupinu alkylS(O)₂amino s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karbamoylovú skupinu, N-alkylkarbamoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, di-N-alkylkarbamoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, kyanoskupinu alebo nitroskupinu; alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Vo všetkých uvedených aspektoch a výhodných zlúčeninách všeobecného vzorca (IB) a (IC) sú výhodné *in vivo* hydrolyzovateľné estery, najmä fosforestery (ako sa definuje vzorcom (PD3) s npd 1).

Vo všetkých uvedených definíciách sú výhodné zlúčeniny uve-

dené vo všeobecnom vzorci (IA), t. j. farmaceuticky aktívny 5R enantiomér.

Zvlášťne zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu zahŕňajú nasledovné zlúčeniny (a individuálne izoméry, kde je možná zmes izomérov):

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ón;

5(R)-(5-metylizoxazol-3-yloxymetyl)-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ón;

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(R,S)-ylkarbonyl)-5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl]-oxazolidin-2-ón

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-[1-(2(R,S),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón;

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-formyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón;

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-acetoxycetyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón;

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-hydroxyacetyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón;

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-[4-(5-kyanopyrid-2-yl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón;

5(R)-izotiazol-3-yloxymetyl-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ón;

5(R)-(1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl)-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ón;

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Z uvedených zlúčenín je obzvlášť výhodný 5(R)-izoxazol-

-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(R,S),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón (a jeho individuálne izoméry); alebo jeho farmaceuticky prijateľné soli alebo jeho *in vivo* hydrolyzovateľné estery.

Výhodné sú aj 3-fluórfenylanalógy uvedených zvláštnych 3,5-difluórzlúčenín.

Ďalšie výhodné zlúčeniny, ak sa špecificky neuvádza inak, sú zlúčeniny uvedené v príkladoch č. 1, 2, 7, 14, 48, 148, 151 a 23.

Výhodná je aj zlúčenina 5(R)-izotiazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(R,S),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón (a jeho individuálne izoméry); alebo jeho farmaceuticky prijateľné soli alebo *in vivo* hydrolyzovateľné estery.

Najvýhodnejšie zlúčeniny sú zlúčeniny uvedené v príkladoch č. 12, 18, 19, 20, 21 a 22 alebo ich farmaceuticky prijateľné soli. Výhodné sú *in vivo* hydrolyzovateľné estery uvedené v príkladoch č. 12 a 18, najmä fosforylestery.

Tak sú výhodné nasledovné zlúčeniny alebo ich farmaceuticky prijateľné soli:

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S),3-difosforylpropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón;

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S),3-difosforylpropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón;

Výhodné sú aj nasledovné zlúčeniny alebo ich farmaceuticky prijateľné soli:

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S)-hydroxy-3-fosforylpropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}-oxazolidin-2-ón;

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S)-hydroxy-3-fosforyl-

propanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}-
-oxazolidin-2-ón.

Výhodné sú aj nasledovné zlúčeniny alebo ich farmaceuticky
prijateľné soli:

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(3-hydroxy-2(S)-fosforyl-
propanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}-
-oxazolidin-2-ón;

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(3-hydroxy-2(S)-fosforyl-
propanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}-
oxazolidin-2-ón.

Vhodnými farmaceuticky prijateľnými soľami posledných dvoch
uvedených zlúčenín a zlúčenín uvedených v príkladoch č. 19, 20,
21 a 22 sú mono- a disoli monofosforylových esterových zlúčenín
a mono-, di-, tri- a tetrasoli difosforylesterových zlúčenín
(príklady č. 19 a 21). Obzvlášť výhodné soli sú sodné soli.

Postup prípravy

V ďalšom aspekte predkladaný vynález poskytuje postup prí-
pravy zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky
prijateľnej soli alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľného esteru. Je
potrebné uvedomiť si, že počas niektorých z nasledovných postu-
pov bude nutné určité substituenty chrániť, aby sa zabránilo ne-
žiaducej reakcii. Odborník vie, kedy je takáto ochrana žiaduca a
ako sa majú takéto ochranné skupiny zaviesť a neskôr odstrániť.

Príklady ochranných skupín sa uvádzajú v rade publikácií,
napríklad v „Protective Groups in Organic Synthesis“, Theodora
Green (John Wiley & Sons, 1991). Ochranné skupiny sa môžu od-
strániť konvenčným spôsobom, ako sa opisuje v literatúre, alebo
ako uzná odborník. Vybrané metódy by mali byť také, aby sa
ochranná skupina účinne odstránila s minimálnym narušením skupín
nachádzajúcich sa na iných miestach molekuly.

Tak ak reakčné zložky zahŕňajú napríklad skupiny, ako

je aminoskupina, karboxyskupina alebo hydroxyskupina, môže byť vhodné v niektorých tu uvedených reakciách tieto skupiny chrániť.

Vhodná ochranná skupina pre aminoskupinu alebo alkylaminovú skupinu je napríklad acylová skupina, napríklad alkanoylová skupina, ako je acetylová skupina; alkoxykarbonylová skupina, napríklad metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina alebo *terc*-butoxykarbonylová skupina; arylmetoxykarbonylová skupina, napríklad benzyloxykarbonylová skupina; aroylová skupina, napríklad benzoylová skupina. Podmienky na odstránenie uvedených ochranných skupín sa líšia v závislosti od výberu ochrannej skupiny. Tak napríklad acylová skupina, ako je alkanoylová alebo alkoxykarbonylová skupina alebo aroylová skupina, sa môže odstrániť napríklad hydrolýzou vhodnou bázou, ako je hydroxid alkalického kovu, napríklad hydroxid lítny alebo hydroxid sodný. Alternatívne sa acylová skupina, ako je *terc*-butoxykarbonylová skupina, môže odstrániť napríklad spracovaním s vhodnou kyselinou, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová alebo kyselina fosforečná alebo kyselina trifluóroctová, a arylmetoxykarbonylová skupina, ako je benzyloxykarbonylová skupina, sa môže odstrániť napríklad hydrogenáciou na katalyzátore, ako je paládium na uhlí, alebo spracovaním Lewisovou kyselinou, ako je napríklad tris(trifluóracetát)boritý. Vhodná alternatívna ochranná skupina pre primárnu aminoskupinu je napríklad ftaloylová skupina, ktorá sa môže odstrániť spracovaním s alkylamínom, napríklad dimetylaminopropylamínom, alebo hydrazínom.

Vhodná ochranná skupina pre hydroxylovú skupinu je napríklad acylová skupina, napríklad alkanoylová skupina, ako je acetylová skupina; aroylová skupina, napríklad benzoylová skupina alebo arylmetylová skupina, napríklad benzylová skupina. Podmienky na odstránenie uvedených ochranných skupín sa líšia v závislosti od výberu ochrannej skupiny. Tak napríklad acylová skupina, ako je alkanoylová alebo aroylová skupina, sa môže odstrániť napríklad hydrolýzou vhodnou bázou, ako je hydroxid alkalického kovu, napríklad hydroxid lítny alebo hydroxid sodný. Alternatívne sa arylmetylová skupina, ako je benzylová skupina, môže

odstrániť napríklad hydrogenáciou na katalyzátore, ako je paládium na uhlí.

Vhodná ochranná skupina pre karboxyskupinu je napríklad esterová skupina, napríklad metylová alebo etylová skupina, ktorá sa môže odstrániť napríklad hydrolýzou vhodnou bázou, ako je hydroxid sodný, alebo terc-butylová skupina sa môže odstrániť napríklad spracovaním s kyselinou, napríklad organickou kyselinou, ako je kyselina trifluóroctová, alebo napríklad benzylová skupina, ktorá sa môže odstrániť napríklad hydrogenáciou na katalyzátore, ako je paládium na uhlí.

Príklady použitia živíc ako ochrannej skupiny sa uvádzajú v príkladoch č. 135 a 136.

Uvedené ochranné skupiny sa môžu odstrániť akýmkoľvek konvenčným spôsobom, ktorý je známy v stave techniky.

Zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľný ester sa môžu pripraviť akýmkoľvek známym spôsobom, ktorý sa používa na prípravu chemicky príbuzných zlúčenín. Takéto postupy, ak sa použijú na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soľ alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľného esteru, sú ďalším rysom predkladaného vynálezu a sú ilustrované nasledovnými reprezentatívnymi príkladmi. Nevyhnutné východiskové materiály sa môžu získať štandardnými postupmi organickej chémie (pozri napríklad *Advanced Organic Chemistry*, Jerry March (Wiley-Interscience, 1992). Príprava takýchto východiskových materiálov sa opisuje v sprievodných, neobmedzujúcich príkladoch. Alternatívne sa nevyhnutné východiskové materiály získajú analógickými postupmi, ktoré sú odborníkovi v organickej chémii známe. Informácie o príprave nevyhnutných východiskových materiálov alebo príbuzných zlúčenín (ktoré sa môžu premeniť na nevyhnutné východiskové materiály) sa dajú nájsť v nasledovných patentových publikáciách, ktoré sa tu uvádzajú ako odkaz:

WO 99/02525; WO 98/54161; WO 97/37980 WO 97/30981 (& US 5 736 545); WO 97/21708 (& US 5 719 154); WO 97/10223; WO 97/09328;

WO 96/35691; WO 96/23788; WO 96/15130; WO 96/13502; WO 95/25106 (& US 5 668 286); WO 95/14684 (& US 5 652 238); WO 95/07271 (& US 5 688 792); WO 94/13649; WO 94/01110; WO 93/23384 (& US 5 547 950 & US 5 700 799); WO 93/09103 (& US 5 565 571, US 5 654 428, US 5 654 435, US 5 756 732 & US 5 801 246); US 5 231 188; US 5 247 090; US 5 523 403; WO 97/27188; WO 97/30995; WO 97/31917; WO 98/01447; WO 98/01446; WO 99/10342; WO 99/10343; WO 99/11642; Európske patentové prihlášky č. 0 359 418 a 0 609 905; 0 693 491 A1 (& US 5 698 574); 0 694 543 A1 (& AU 24985/95); 0 694 544 A1 (& CA 2 154 024); 0 697 412 A1 (& US 5 529 998); 0 738 726 A1 (& AU 50735/96); 0 785 201 A1 (& AU 10123/97); Nemecké patentové prihlášky DE 195 14 313 A1 (& US 5 529 998); DE 196 01 264 A1 (& AU 10098/97); DE 196 01 265 A1 (& AU 10097/97); DE 196 04 223 A1 (& AU 12516/97); DE 196 49 095 A1 (& AU 12517/97).

Nasledovné patentové publikácie môžu takisto poskytnúť užitočné informácie a obsahy príslušných relevantných postupových sekcií sa tu uvádzajú ako odkaz:

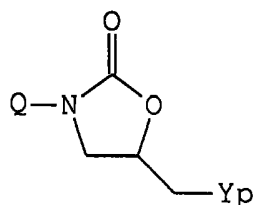
FR 2 458 547; FR 2 500 450 (& GB 2 094 299, GB 2 141 716 & US 4 476 136); DE 2 923 295 (& GB 2 028 306, GB 2 054 575, US 4 287 351, US 4 348 393, US 4 413 001, US 4 435 415 & US 4 526 786); DE 3 017 499 (& GB 2 053 196, US 4 346 102 & US 4 372 967); US 4 705 799; Európske patentové prihlášky č. 0 312 000; 0 127 902; 0 352 781; 0 316 594.

Odborník v organickej chémii bude schopný využiť informácie obsiahnuté v uvedených odkazoch na získanie nevyhnutných východiskových materiálov.

Tak sa podľa predkladaného vynálezu môžu zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli a *in vivo* hydrolyzovateľné estery pripraviť postupmi (a) až (i) uvedenými ďalej (kde jednotlivé premenné majú už uvedený význam, ak sa neuvádza inak):

(a) modifikáciou substituenta v zlúčenine všeobecného vzorca I alebo zavedením substituenta do inej zlúčeniny všeobecného vzorca I;

(b) reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II



(II)

kde Yp je hydroxyskupina, so zlúčeninou vzorca (b1) HET-OH alebo (b2) HET-Lg, kde Lg je vhodná odstupujúca skupina;

(c) reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Yp je odstupujúca skupina, napríklad atóm halogénu, mesylát alebo tosylát, s alkoxidom kovu zlúčeniny HET-OM, kde M je alkalický kov alebo iný kov, ako je striebro, o ktorom je známe, že podporuje alkyláciu;

(d) reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca Q-Zp, kde Zp je izokyanátová alebo amínová skupina, s epoxidom všeobecného vzorca $\text{CH}_2(\text{O})\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-\text{HET}$;

(e) keď X je -S-, postupom analogickým postupu (c) použitím (e1) tioxidovej zlúčeniny kovu všeobecného vzorca HET-SM, kde M je alkalický kov alebo iný kov, ako je striebro, ktoré je známe ako zlúčenina, ktorá podporuje S-alkyláciu; alebo (e2) alternatívne postupom analogickým postupu (c) použitím HET-SH a zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Yp je vhodná odstupujúca skupina;

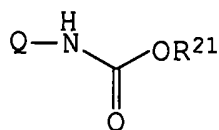
(f) keď X je -SO- alebo -SO₂-, oxidáciou zlúčeniny, kde X je -S-;

(g) konverziou zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorej HET nesie kvartérny atóm dusíka, na nekvarternú zlúčeninu;

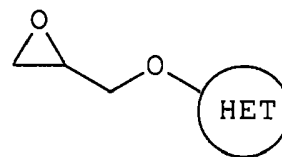
(h) keď HET je izoxazolový kruh, reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Yp je -O-CH=N-OH s acetylénom;

(i) reakciou uretánovej zlúčeniny všeobecného vzorca III so

zlúčeninou všeobecného vzorca IV



(III)



(IV)

kde R^{21} je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo benzylová skupina;

a potom, ak je to nevyhnutné

- (i) odstránením ktorejkoľvek ochrannej skupiny;
- (ii) tvorbou farmaceuticky prijateľnej soli;
- (iii) tvorbou *in vivo* hydrolyzovateľného esteru.

Všeobecné informácie o reakčných podmienkach a reakčných činidlách sa dajú získať v *Advanced Organic Chemistry*, 4. vydanie, Jerry March (J. Wiley & Sons, 1992). Nevyhnutné východiskové materiály sa získajú štandardnými postupmi organickej chémie, ako sa opisujú v tejto časti zaoberajúcej sa postupom prípravy, v príkladoch alebo analogickými postupmi, ktoré sú odborníkovi v organickej chémii známe. Určité už uvedené odkazy tiež poskytujú prípravu niektorých východiskových materiálov, pozri napríklad medzinárodnú patentovú prihlášku WO 97/37980, ktorej obsah sa tu uvádza ako odkaz. Postupy, ktoré sú analogické postupom v týchto odkazoch môže organický chemik použiť na získanie nevyhnutných východiskových materiálov.

(a) Metódy na konverziu substituentov na iné substituenty sú známe v stave techniky. Napríklad alkyltioskupina sa môže oxidovať na alkylsulfinylovú skupinu alebo alkylsulfonylovú skupinu, kyanoskupina sa môže redukovať na aminoskupinu, nitroskupina sa môže redukovať na aminoskupinu, hydroxyskupina sa môže alkylovať na metoxyskupinu, hydroxyskupina sa môže tiometylovať na aryltiometylovú alebo heteroaryltiometylovú skupinu (pozri napríklad *Tetrahedron Lett.*, 1972, 585), karbonylová skupina sa môže kon-

vertovať na tiokarbonylovú skupinu (napríklad použitím Lawessonovho činidla), atóm brómu sa môže konvertovať na alkyltioskupinu a môže sa konvertovať aj jedna skupina Rc na inú skupinu Rc ako konečný stupeň pri príprave zlúčeniny všeobecného vzorca I.

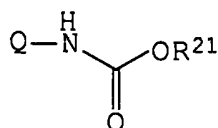
Jedna zlúčenina všeobecného vzorca I sa môže konvertovať na inú zlúčeninu všeobecného vzorca I reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde T znamená atóm halogénu, s vhodnou zlúčeninou za vzniku zlúčeniny s iným významom T. Tak napríklad skupina T ako atóm halogénu môže byť vytesnená vhodnými vinylovými, aromatickými, tropolónovými a cez dusík viazanými systémami ako T, reakciou, pri ktorej sa použijú Pd(0) kopulačné techniky.

Ďalšie príklady konverzie substituentov na iné substituenty sa uvádzajú v sprievodných, neobmedzujúcich príkladoch.

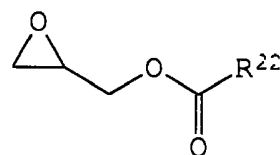
(b1) Ak sa použije HET-OH, reakcia (b1) sa uskutoční použitím Mitsunobuových podmienok, napríklad v prítomnosti tri-*n*-butylfosfinu a dietylazodikarboxylátu (DEAD) v organickom rozpúšťadle, ako je THF, a pri teplote v rozsahu 0 až 60 °C, ale výhodne pri teplote okolia. Podrobnosti o Mitsunobuovej reakcii sú obsiahnuté v Tetrahedron Lett., 31, 699 (1990); The Mitsunobu Reaction, D. L. Hughes, Organic Reactions 42, 355-656 (1992) a Progress in the Mitsunobu Reaction, D. L. Hughes, Organic Preparations and Procedures International 28, 127-164 (1996).

(B2) Ak sa použije HET-Lg, reakcia (b2) sa uskutoční použitím vhodného reaktívneho HET v bázičných podmienkach (použitím bázy, ako je napríklad 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-én), ktoré sú dostatočne mierne, aby nedošlo k poškodeniu oxazolidinónovej kruhovej štruktúry. Odborník vie, ktorá vhodná odstupujúca skupina Lg (ako je chlór alebo bróm) a aké reakčné podmienky sa majú použiť.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Yp je hydroxyskupina sa môžu získať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca III so zlúčeninou všeobecného vzorca V



(III)



(V)

kde R^{21} je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo benzylová skupina a R^{22} je alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupina $-S(O)_q$ alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, kde q je 0, 1 alebo 2. Výhodne je R^{22} alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II, III a V môže odborník pripraviť napríklad tak, ako sa opisuje v medzinárodných patentových prihláškach WO 95/07271, WO 97/27188, WO 97/30995 a WO 98/01446, ktorých obsah sa tu uvádza ako odkaz, a analogickými postupmi.

Ak nie sú komerčne dostupné, zlúčeniny vzorca HET-OH a HET-Lg sa môžu pripraviť postupmi, ktoré sú vybrané zo štandardných chemických postupov, postupov, ktoré sú analogické príprave známych, štruktúrne podobných zlúčenín, alebo postupov, ktoré sú analogické s postupmi opísanými v príkladoch. Napríklad štandardné chemické postupy sa opisujú v Houben-Weyl, Methoden der organische Chemie, E8a, Pt. I, 45-225 (1993), B. J. Wakefield (pre izoxazoly) a E8c, Pt. I, 409-525 (1994), U. Kraatz (pre 1,2,4-oxadiazoly). Rovnako napríklad 3-hydroxyizoxazol sa môže pripraviť cyklizáciou $CH\equiv C-CO-NHOH$ (pripravený z $CH\equiv C-CO-O-(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka), ako sa opisuje v Chem. Pharm. Bull. Japan, 14, 92 (1966).

(c) & (e) Reakcie (c) a (e) sa uskutočnia konvenčne pri teplote v rozsahu 25 až 60 °C v rozpúšťadle, ako je NMP alebo DMF.

Zlúčenina všeobecného vzorca II, kde Y_p je atóm fluóru, sa môže pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Y_p je hydroxyskupina (hydroxyzlúčeniny) s fluoračným činidlom, ako je dietylaminosulfurtrifluorid, v organickom rozpúšťadle, ako je

dichlórmetán, v teplotnom rozsahu od 0 °C do teploty okolia.

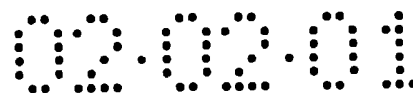
Ak Yp je atóm chlóru, zlúčenina všeobecného vzorca II sa môže pripraviť reakciou hydroxyzlúčeniny s chloračným činidlom. Napríklad reakciou hydroxyzlúčeniny s tionylchloridom pri teplote v rozsahu od teploty okolia do teploty varu, prípadne v chlórovanom roztoku, ako je dichlórmetán, alebo reakciou hydroxyzlúčeniny so zmesou chlorid uhličitý/trifenylfosfín v dichlórmetáne v teplotnom rozsahu od 0 °C do teploty okolia. Zlúčenina všeobecného vzorca II, kde Yp je atóm chlóru alebo jódu, sa môže pripraviť aj zo zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Yp je mesylát alebo tosylát, reakciou tejto zlúčeniny s chloridom lítnym alebo jodidom lítnym a crown éterom vo vhodnom organickom roztoku, ako je THF, v teplotnom rozsahu od teploty okolia do teploty varu.

Ak Yp je alkánsulfonyloxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo tosylát, zlúčenina všeobecného vzorca II sa môže pripraviť reakciou hydroxyzlúčeniny s alkánsulfonylchloridom s 1 až 4 atómami uhlíka alebo tosylchloridom v prítomnosti slabej bázy, ako je trietylamín alebo pyridín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca HET-OM a HET-SM môže odborník pripraviť zo zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca HET-OH alebo HET-SH použitím vhodnej bázy, ako je hydrid sodný, uhličitan strieborný, uhličitan alebo alkoxid sodný.

Ak X je -S-, použije sa postup, ktorý je analogický s postupom (c), ale použije sa HET-SH a zlúčenina všeobecného vzorca II, kde Yp je vhodná odstupujúca skupina, pričom vhodná odstupujúca skupina je napríklad mezylát, a vhodnou bázou na túto reakciu je 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-én (pozri napríklad príklad 153).

(d) Reakcia (d) sa uskutočňuje použitím podmienok, ktoré sú analogické s podmienkami opísanými v nasledovných odkazoch, v ktorých sa opisuje spôsob získania vhodných a analogických východiskových materiálov.



Zlúčeniny všeobecného vzorca Q-Zp, kde Zp je izokyanátová skupina, môže odborník pripraviť napríklad spôsobmi, ktoré sú analogické so spôsobmi, ktoré opísal Walter A. Gregory a kol. V J. Med. Chem., 33, 2569-2578 (1990) a Chung-Ho Park v J. Med. Chem., 35, 1156-1165 (1992). Zlúčeniny všeobecného vzorca Q-Zp, kde Zp je uretán (pozri postup (i)) môže odborník pripraviť napríklad postupmi, ktoré sú analogické s postupmi opísanými v medzinárodnej patentovej prihláške WO 97/30995 a WO 97/37980.

Môže sa uskutočniť podobná reakcia, ako je reakcia (d), pri ktorej Q-Zp, kde Zp je aminosá skupina, reaguje s epoxidom (výhodne v prítomnosti organickej bázy) a produkt reaguje napríklad s fosgénom, pričom vznikne oxazolidinónový kruh. Takéto reakcie a prípravu východiskových materiálov môže odborník, s ohľadom na uvedené dokumenty opisujúce analogické reakcie a prípravy, bez problémov uskutočniť.

Epoxidy všeobecného vzorca $\text{CH}_2(\text{O})\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-\text{HET}$ sa môžu pripraviť zo zodpovedajúcich zlúčenín vzorca $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-\text{HET}$. Určité takéto epoxidové a alkénové medziprodukty sú nové a sú poskytované spôsobmi, ktoré tvoria ďalší znak predkladaného vynálezu. Napríklad keď je HET izoxazol-3-yl, 3-(2,3-oxiránpropyloxy)-izoxazol sa môže pripraviť z 3-alyloxyizoxazolu. Na získanie žiadaného optického izoméru sa môže použiť asymetrická epoxidácia.

(f) Ak X je $-\text{SO}-$ alebo $-\text{SO}_2-$, oxidácia zlúčeniny, kde X je $-\text{S}-$, sa môže uskutočniť štandardnými reakčnými činidlami známymi v stave techniky na oxidáciu tioskupiny na sulfinylovú alebo sulfonylovú skupinu. Napríklad tioskupina sa môže oxidovať na sulfinylovú skupinu perkyselinou, ako je kyselina *m*-chlórperoxybenzoová, a oxidačné činidlá, ako je manganistan draselný, sa môžu použiť na konverziu tioskupiny na sulfonylovú skupinu.

(g) Konverzia zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde kruh HET nesie kvartérny atóm dusíka, na nekvartérnu zlúčeninu, sa môže uskutočniť pri teplotných podmienkach, ktoré sú vhodné na elimináciu kvartérnej skupiny (napríklad metylová skupina sa bude e-

liminovať ako metylhalogenid).

Zlúčenina všeobecného vzorca I, v ktorej HET nesie kvartérny atóm dusíka, sa môže pripraviť podobným spôsobom, ako sa opisuje v reakcii (c), použije sa však vhodne kvarternizovaná zlúčenina HET substituovaná v polohe α vedľa atómu dusíka odstupujúcou skupinou (ako je atóm halogénu) a použije sa zlúčenina všeobecného vzorca II, v ktorej Yp je -OH alebo -SH. Takéto východiskové materiály bežný organický chemik pripraví ľahko.

Zlúčenina všeobecného vzorca I, v ktorej kruh HET nesie kvartérny atóm dusíka, sa môže pripraviť aj podobným spôsobom, ako sa opisuje v Chem. Pharm. Bull. Japan, 27, 2415-2423 (1979), reakciou N-alkylovanej HET-OH alebo HET-SH zlúčeniny v ketoforme (s oxo- alebo tioxoskupinou v polohe α vedľa atómu dusíka) so zlúčeninou všeobecného vzorca II, kde Yp je odstupujúca skupina, ako je mesylát.

(h) Ak kruh HET je izoxazol, môže sa pripraviť ako konečný krok zo zlúčeniny všeobecného vzorca II, v ktorej Yp je -O-CH=N-OH reakciou pri štandardných podmienkach s acetylénom (pozri napríklad Acta Chem. Scand., 47, 1004 (1993)).

(i) Zlúčenina všeobecného vzorca III reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca IV použitím podmienok, ktoré sú podobné podmienkam pre reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca III s už opísanou zlúčeninou všeobecného vzorca V. Ak nie sú komerčne dostupné, vhodné východiskové materiály vzorca III a VI sa pripravujú tak, ako sa už uviedlo, alebo použitím analogických postupov.

Odstránenie akejkoľvek ochrannej skupiny, tvorba farmaceuticky prijateľnej soli a/alebo tvorba *in vivo* hydrolyzovateľného esteru sú postupy, ktoré sú v rozsahu zručností bežného organického chemika. Podrobnosti týchto postupov, napríklad príprava *in vivo* hydrolyzovateľného esterového prekursora liečiv, sa uvádzajú v sekcii týkajúcej sa takýchto esterov alebo v určitých nasledovných, neobmedzujúcich príkladoch.

Ak sa požaduje opticky aktívna forma zlúčeniny všeobecného

vzorca I, môže sa získať jedným z uvedených postupov použitím opticky aktívneho východiskového materiálu (pripraveného napríklad asymetrickou indukciou vhodného reakčného kroku) alebo rozštiepením racemickej formy zlúčeniny alebo medziproduktu použitím štandardného postupu alebo chromatografickým rozdelením stereoizomérov (ak vznikli). Na prípravu opticky aktívnych zlúčenín a/alebo medziproduktov sa môžu použiť aj enzymatické techniky.

Podobne ak sa požaduje čistý regioizomér zlúčeniny všeobecného vzorca I, môže sa získať uskutočnením jedného z uvedených postupov použitím čistého regioizoméru ako východiskového materiálu alebo rozštiepením zmesi regioizomérov alebo intermediátov použitím štandardných postupov.

Podľa ďalšieho aspektu vynález poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľný ester na použitie v spôsobe liečby ľudského alebo zvieracieho tela terapiou.

Podľa ďalšieho aspektu predkladaný vynález poskytuje spôsob získania antibakteriálneho účinku u teplokrvných živočíchov, ako je človek, v prípade potreby takejto liečby, ktorý zahŕňa podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľného esteru uvedenému živočíchovi.

Vynález poskytuje aj zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľný ester na použitie ako liečivo, a použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľného esteru pri príprave liečiva na získanie antibakteriálneho účinku u teplokrvných živočíchov, ako je človek.

S cieľom použiť ju, sa zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľný ester, vrátane farmaceuticky prijateľnej soli *in vivo* hydrolyzovateľného esteru, na terapeutickú (vrátane profylaktickej)

liečbu cicavcov, vrátane ľudí, najmä na liečenie infekcií, formuluje podľa štandardnej farmaceutickej praxe ako farmaceutická kompozícia.

V ďalšom aspekte predkladaný vynález poskytuje farmaceutickú kompozíciu, ktorá zahŕňa zlúčeninu všeobecného vzorca I, jej *in vivo* hydrolyzovateľný ester alebo farmaceuticky prijateľnú soľ, vrátane farmaceuticky prijateľnej soli *in vivo* hydrolyzovateľného esteru, a farmaceuticky prijateľné riedidlo alebo nosič.

Farmaceutické kompozície podľa predkladaného vynálezu sa môžu podávať štandardnými spôsobmi pre chorobný stav, ktorý sa má liečiť, napríklad orálne, rektálne alebo parenterálne. S týmto cieľom sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu formulovať známymi spôsobmi na formu napríklad tabliet, kapsúl, vodných alebo olejových roztokov alebo suspenzií, (lipidových) emulzií, dispergovateľných práškov, čapíkov, mastí, krémov, aerosólov (alebo sprejov), kvapiek a sterilných injekčných vodných alebo olejových roztokov alebo suspenzií.

Okrem zlúčenín podľa predkladaného vynálezu farmaceutická kompozícia podľa vynálezu môže obsahovať alebo sa s ňou môže podať (súčasne, sekvenčne alebo oddelene) jedno alebo viacero liečiv vybraných z ostatných klinicky používaných antibakteriálnych činidiel (napríklad β -laktámov alebo aminoglykozidov) a/alebo ďalších antiinfekčných činidiel (napríklad antifugálneho triazolu alebo amfotericínu). S cieľom rozšíriť terapeutický účinok sem môžu byť zahrnuté karbapenémy, napríklad meropeném alebo imipeném. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu obsahovať alebo sa môžu podať aj s baktericídnymi/permeabilitu zvyšujúcimi proteínovými (BPI) produktmi alebo inhibítormi efluxovej pumpy s cieľom zlepšiť účinnosť proti gramnegatívnym baktériám a baktériám odolným k antimikrobiálnym činidlám.

Vhodná farmaceutická kompozícia podľa predkladaného vynálezu je kompozícia vhodná na orálne podanie v jednotkovej dávkovej forme, ako je napríklad tableta alebo kapsula, ktoré obsahujú medzi 1 mg a 1 g zlúčeniny podľa vynálezu, výhodne medzi 100 mg

a 1 g zlúčeniny. Obzvlášť výhodná je tableta alebo kapsula, ktorá obsahuje medzi 50 mg a 800 mg zlúčeniny podľa vynálezu, najmä v rozsahu 100 mg až 500 mg.

V ďalšom aspekte je farmaceutická kompozícia podľa vynálezu vhodná na intravenóznou, subkutánnu alebo intramuskulárnu injekciu, napríklad injekciu, ktorá obsahuje medzi 0,1 % hmotn./objem a 50 % hmotn./objem (medzi 1 mg/ml a 500 mg/ml) zlúčeniny podľa vynálezu.

Každý pacient môže dostať napríklad denne intravenózne, subkutánne alebo intramuskulárne dávku 0,5 mg/kg až 20 mg/kg zlúčeniny podľa vynálezu, pričom kompozícia sa podáva jeden až štyrikrát denne. V ďalšom uskutočnení sa môže denne podať dávka 5 mg/kg až 20 mg/kg zlúčeniny podľa vynálezu. Intravenózna, subkutánnu alebo intramuskulárna dávka sa môže podávať vo forme bolusovej injekcie. Alternatívne intravenózna dávka sa môže podávať v priebehu časovej periódy ako kontinuálna infúzia.

Alternatívne každý pacient môže dostať denne orálnu dávku, ktorá môže byť približne ekvivalentná dennej parenterálnej dávke, pričom kompozícia sa podáva jeden až štyrikrát denne.

Farmaceutická kompozícia, ktorá sa má dávkovať intravenózne, môže výhodne obsahovať (napríklad s cieľom zvýšiť stabilitu) vhodné baktericídy, antioxidanty alebo redukčné činidlá alebo maskovacie činidlá.

Okrem uvedenej farmaceutickej kompozície, postupu, spôsobu, použitia a prípravy liečiva sa dajú použiť alternatívne a výhodné uskutočnenia zlúčenín podľa vynálezu.

Antibakteriálna účinnosť

Farmaceuticky prijateľné zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú užitočné antibakteriálne činidlá, ktoré majú dobré spektrum aktivity *in vitro* proti štandardným grampozitívnym organizmom a ktoré sa používajú proti patogénnym baktériám. Konkrétne sú farmaceuticky prijateľné zlúčeniny podľa vynálezu ak-

tívne proti enterokokom, pneumokokom a proti meticilínu odolným kmeňom *S. aureus* a stafylokokom negatívnym voči koaguláze. Antibakteriálne spektrum a sila konkrétnych zlúčenín sa môže určiť štandardným testovacím systémom.

(Antibakteriálne) vlastnosti zlúčenín podľa vynálezu sa môžu demonštrovať a skúmať *in vivo* konvenčnými testami, napríklad orálnym a/alebo intravenóznym dávkovaním zlúčeniny teplokrvným cicavcom, pričom sa použijú štandardné techniky.

Nasledovné výsledky sa získali štandardným *in vitro* testovacím systémom. Aktivita sa opisuje v termínoch minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) určenej agarovou riediacou technikou s inokulom veľkosti 10^4 CFU/škvrna. Typicky sú zlúčeniny aktívne v rozsahu 0,01 až 0,26 $\mu\text{g/ml}$.

Stafylokoky sa testovali na agare, pričom sa použil inokulus 10^4 CFU/škvrna a inkubačná teplota $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 24 hodín (štandardné skúšobné podmienky na vyjadrenie odolnosti na meticilín).

Streptokoky a enterokoky sa testovali na agare doplnenom 5 % defibrinovanou konskou krvou pričom sa použil inokulus 10^4 CFU/škvrna a inkubačná teplota $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ v atmosfére 5 % oxidu uhličitého počas 48 hodín (krv sa vyžaduje na rast niektorých testovaných organizmov).

Organizmus	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	Pr. 4	Pr. 12	Pr. 18	Pr. 151
<i>Stafylokokus aureus</i>				
Oxford	0,25	0,25	0,25	0,13
Nov. res.	0,50	0,5	0,25	0,25
MRQR	0,50	0,5	0,5	0,25
Koaguláza negatívny Stafylokokus				
MS	0,13	0,13	0,13	0,13
MR	0,50	0,5	0,5	0,25
<i>Streptokokus pyogenes</i>				
C203	0,50	0,5	0,25	0,25
<i>Enterokokus facealis</i>	1,00	1,00	0,5	0,25
<i>Bacillus subtilis</i>	0,25	0,25	0,25	0,13

Nov. Res. = odolný voči novobiocínu (Novobiocin resistant)

MRQR = odolný voči metecilínu a chinolónu (methicilin resistant quinolone resistant)

MR = odolný voči metecilínu (methicilin resistant)

MS = citlivý na metecilín (methicilin sensitive)

Zlúčeniny opísané v určitých referenčných príkladoch (napríklad referenčný príklad 9, 10, 11, 30, 38 a 39) sa môžu tiež vyznačovať užitočnou účinnosťou.

Vynález je teraz ilustrovaný nasledovnými príkladmi, ktoré majú iba ilustratívny význam a v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah vynálezu. Ak sa neuvádza inak, potom v uvedených príkla-

doch platí:

(i) odparovanie sa uskutočňuje na rotačnej odparke vo vákuu a spracovanie sa uskutočňuje po odstránení zvyškových tuhých látok filtráciou;

(ii) operácie sa uskutočňujú pri teplote okolia, t. j. typicky v rozsahu 18 až 26 °C a na vzduchu, ak sa neuvádza inak, alebo ak by odborník v odbore nepracoval v inertnej atmosfére;

(iii) stĺpcová chromatografia (flash metóda) sa používa na čistenie zlúčenín a uskutočňuje sa, ak sa neuvádza inak, na silikagéli Merck Kieselgel (Art. 9385);

(iv) výťažky sa uvádzajú iba na ilustráciu a nie sú nevyhnutne maximálne dosiahnuteľnými výťažkami;

(v) štruktúra konečných produktov všeobecného vzorca I sa vo všeobecnosti potvrdila NMR a hmotnostnými spektrálnymi technikami [spektrá protónovej magnetickej rezonancie sa vo všeobecnosti stanovili v DMSO- d_6 , ak sa neuvádza inak, pričom sa použil spektrometer Varian Gemini 2000 pracujúci pri pevnom poli 300 MHz, alebo spektrometer Bruker AM250 pracujúci pri pevnom poli 250 MHz; chemické posuny sa uvádzajú v častiach na milión v smere klesajúceho poľa z tetrametylsilánu ako vnútorného štandardu (stupnica δ) a násobnosť vrcholov sa uvádza nasledovne: s, singlet; d, dublet; AB alebo dd, dublet dubletov; t, triplet; m, multiplet; spektrá bombardovaním rýchlymi atómami (FAB sa získali použitím Platformovho spektrometra (dodávaný firmou Micro-mass) pracujúceho pri elektrónovom rozprašovaní, a kde je to vhodné, zberajú sa pozitívne iónové údaje alebo negatívne iónové údaje];

(vi) medziprodukty nie sú vo všeobecnosti úplne charakterizované a čistota sa vo všeobecnosti stanoví chromatografiou na tenkej vrstve, infračervenou spektroskopiou (IR), hmotnostnou spektrálnou (MS) alebo NMR analýzou; a

(vii) môžu sa použiť nasledovné skratky:

® je ochranná známka; DMF je N,N-dimetylformamid; DMA je N,N-dimetylacetamid; TLC je chromatografia na tenkej vrstve; HPLC je vysokotlaková kvapalinová chromatografia; MPLC je strednotlaková kvapalinová chromatografia; DMSO je dimetylsulfoxid, CDCl_3 je deuterovaný chloroform; MS je hmotnostná spektroskopia; ESP je elektrónové rozprašovanie; THF je tetrahydrofurán; TFA je kyselina trifluóroctová; NMP je N-metylpyrolidón; HOBT je 1-hydroxybenzotriazol; EtOAc je etylacetát; MeOH je metanol; fosforyl je $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})-\text{O}-$, fosfiryly je $(\text{HO})_2\text{P}-\text{O}-$; EDC je 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimid (hydrochlorid); PTSA je kyselina *p*-toluénsulfónová.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ón

248 mg (1,22 mmol) diizopropylazodikarboxylátu sa pridá po kvapkách pri teplote okolia k miešanému roztoku 300 mg (1,02 mmol) 5(R)-hydroxymetyl-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ónu (medzinárodná patentová prihláška WO 97/09328), 104 mg (1,22 mmol) 3-hydroxyizoxazolu a 340 mg (1,30 mmol) trifenylfosfínu v 8,0 ml THF. Vzniknutý roztok sa mieša pri okolitej teplote počas 30 minút a po odparení rozpúšťadla sa získa olej, ktorý sa prečistí flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent EtOAc/izohexán (7 : 3)) a získa sa 219 mg (59 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako kryštalická tuhá látka.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,45-2,55 (m, 2H), 3,88-4,00 (m, 3H), 4,17 (t, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,50 (dd, 1H), 4,58 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,06 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 361$.

Príklad 2

5(R)-Metylizoxazol-3-yloxymetyl-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ón

300 mg (1,02 mmol) 5(R)-hydroxymetyl-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ónu, 120 mg (1,21 mmol) 3-hydroxy-5-metylizoxazolu, 270 mg (1,03 mmol) trifenyľfosfínu a 204 mg (1,01 mmol) diizopropylazodikarboxylátu sa nechá reagovať v 8,0 ml THF, pričom sa použije všeobecná metóda z príkladu 1. Vzniknutý produkt sa prečistí flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent EtOAc/izohexán (7 : 3)) a získa sa 176 mg (46 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako kryštalická tuhá látka.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,34 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 2H), 3,86-4,00 (m, 3H), 4,14 (t, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,46 (dd, 1H), 4,54 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 7,20-7,32 (m, 2H), 7,42 (d, 1H).

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 375$.

Referenčný príklad 1

3,5-Difluór-4-(1-benzyl-4-hydroxyhexahydropyrid-4-yl)anilín

350 ml (1,32 M v hexánoch, 0,462 mol) n-BuLi sa pridá po kvapkách v priebehu 20 minút a pri teplote -70°C pod argónom k roztoku 108,4 g (0,40 mol; J. Org. Chem., 60, 5255-5261 (1995)) N,N-[1,2-bis(dimetylsilyl)etán]-3,5-difluóranilínu v 800 ml suchého THF. Zmes sa mieša počas 4 hodín pri teplote -70°C , pri tej istej teplote sa v priebehu 40 minút po kvapkách pridá 87,8 g (0,46 mol) N-benzyl-4-piperidónu v 270 ml suchého THF a zmes sa mieša pri okolitej teplote cez noc. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a vzniknutý produkt sa podrobí pôsobeniu ľadu a koncentrovanej HCl a extrahuje sa éterom. Na vodnú kyslú fázu sa potom pôsobí 40 % NaOH za chladenia, zmes sa extrahuje éterom (a ďalej sa spracuje premytím vodou, solankou, vysuší sa bezvodým sušidlom, ako je napríklad síran horečnatý alebo síran sodný, a odparí sa - tento postup sa bude ďalej nazývať „zvyčajným sprac-

covaním") a získa sa 144,7 g kalu. Analýzou TLC, pričom sa použil 10 % MeOH/dichlórmetán na silikagéli, sa zistilo, že požadovaný alkohol sa získal ako približne 90 % produkt a surový produkt sa použil ďalej bez ďalšieho čistenia.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 319$.

Referenčný príklad 2

3,5-Difluór-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)anilín

144,7 g surového produktu z referenčného príkladu 1 sa suspenduje v 400 ml koncentrovanej HCl a zahrieva sa na teplotu varu počas 18 hodín. Analýza TLC ukazuje, že všetok východiskový materiál zreagoval a po ochladení ľadom sa upraví pH reakčnej zmesi pomocou koncentrovaného NH_3 (vodný) na hodnotu 11 a zmes sa extrahuje trikrát dichlórmetánom. Zvyčajným spracovaním sa získa 119,5 g viskózneho oleja. Analýzou TLC sa zistila 80 % čistota produktu, ktorý sa použil bez ďalšieho čistenia.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 301$.

Referenčný príklad 3

N-Benzoyloxykarbonyl-3,5-difluór-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)anilín

3,2 g (10,7 mmol) surového anilínu z referenčného príkladu 2 v 10 ml acetónu sa pridá v jednej dávke k miešanému roztoku 3,0 g dihydrogenfosforečnanu sodného v 30 ml vody. Vzniknutá zmes sa ochladí na teplotu 5 až 10 °C a po kvapkách sa pridá roztok 2,13 g (1,8 ml, 12,8 mmol) benzylchloroformiátu v 10 ml acetónu. Zmes sa mieša počas ďalšej hodiny pri teplote ľadového kúpeľa a potom pri teplote okolia počas 2 hodín. Zmes sa zriedi 80 ml vody, zalkalizuje sa koncentrovaným NH_3 (vodný) a extrahuje sa EtOAc. Zvyčajným spracovaním sa získa viskózný olej, ktorý sa prečistí flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent EtOAc/izohexán (3 : 7)) a trituráciou izohexánom sa získa 1,53 g (33 %) tuhej látky.

MS: ESP⁺ (M+H) = 434.

Referenčný príklad 4

5(R)-Hydroxymetyl-3-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón

5,54 g (12,76 mmol) benzyluretánu z referenčného príkladu 3 sa rozpustí v 50 ml suchého THF, ochladí sa pod dusíkom na teplotu -70 °C a po kvapkách sa pridá pri tej istej teplote 8,80 ml (14,08 mmol) 1,6M *n*-BuLi v hexánoch. Po 20 minútach sa pri tej istej teplote pridá po kvapkách roztok 2,00 g (13,88 mmol) (R)-glycidylbutyrátu v 5 ml THF a zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote -70 °C a potom cez noc pri teplote okolia. Po rozložení 100 ml 10 % chloridu amónneho sa zmes extrahuje EtOAc a zvyčajným spracovaním sa získa olejovitá tuhá látka, ktorá sa prečistí flash chromatografiou (silikagél Merck C60, eluent 5 % MeOH/dichlórmetán) a získa sa 4,40 g (86 %) kryštalickej tuhej látky.

MS: ESP⁺ (M+H) = 401.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,32 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,50-3,72 (m, 4H), 3,82 (dd, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,73 (m, 1H), 5,18 (t, 1H), 5,78 (m, 1H),

Referenčný príklad 5

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón

2,6 g (6,5 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 4, 0,60 g (7,06 mmol) 3-hydroxyizoxazolu, 1,96 g (7,48 mmol) trifenylfosfínu a 1,44 g (7,13 mmol) diizopropylazodikarboxylátu v 40 ml THF sa nechá reagovať použitím všeobecnej metódy z príkladu 1. Vzniknutý produkt sa prečistí flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent EtOAc/izohexán (3 : 2)), bezprostredne potom sa zopakuje použitím *terc*-butyléteru ako eluenta a získa

sa 2,6 g (86 %) produktu uvedeného v názve ako guma.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 468$.

Referenčný príklad 6

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón

2,6 g (5,57 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 5 v 40 ml dichlórmetánu sa ochladí pod atmosférou dusíka v ľadovom kúpeli a potom sa pridá po kvapkách injekčnou striekačkou 0,80 g (5,59 mmol) 1-chlóretylchloroformiátu. Vzniknutý roztok sa mieša pri teplote ľadového kúpeľa počas 1 hodiny a potom sa medziprodukt (karbamát) vyizoluje flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent EtOAc/izohexán (1 : 1)). Vzniknutá guma sa prenesie do 40 ml MeOH a zohrieva sa na teplotu varu počas 1 hodiny. Po odparení rozpúšťadla sa získa 1,46 g (64 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako kryštalická tuhá látka.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,54 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,20 (t, 1H), 4,38-4,52 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 8,68 (d, 1H), 9,39 (široký s, 2H).

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 378$.

Príklad 3

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(R,S)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón

160 mg (0,84 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu sa pridá po častiach pri teplote okolia k miešanej zmesi 300 mg (0,72 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 6, 122 mg (0,84 mmol) kyseliny (R/S)-2,3-O-izopropylidén-glycerovej a 73 mg (0,72 mmol) trietylaminu v 6 ml dichlórmetánu. Vzniknutá zmes sa mieša počas 3 hodín a potom sa nechá stáť

cez noc a premyje sa vodou. Dichlórmetánový roztok sa prečistí flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent EtO-Ac/izohexán (3 : 1)) a získa sa 143 mg (39 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako kryštalická tuhá látka.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 506.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 6H), 2,35-2,65 (m, 2H), 3,65-3,80 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,10-4,22 (m, 3H), 4,22-4,45 (m, 1H), 4,45-4,62 (m, 3H), 4,75 (t, 1H), 5,05 (m, 1H), 5,80-5,91 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 8,16 (d, 1H).

Príklad 4

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-2(R,S),3-dihydroxypropanoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón

194 mg (0,38 mmol) zlúčeniny z príkladu 3 v zmesi 3 ml THF a 1 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej sa nechá stáť pri teplote okolia počas 4 dní. Potom sa rozpúšťadlo odparí a získa sa olej, ktorý sa prečistí flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 10 % MeOH/dichlórmetán) a získa sa 144 mg (80 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako kryštalická tuhá látka.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 466.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,20-2,46 (m, 2H), 3,40-3,63 (m, 2H), 3,63-3,85 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,26-4,52 (m, 4H), 4,68 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 8,68 (d, 2H).

Príklad 5

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-formyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón

300 mg (0,72 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 6 a 102 mg (1,01 mmol) trietylamínu v 10 ml etylformiátu sa mieša

počas 12 hodín, potom sa zmes odparí a získa sa olej, ktorý sa prečistí flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 4 % MeOH/(dichlórmetán) a získa sa 261 mg (89 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako kryštalická látka.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,18, 2,37 (2s, 2H), 3,20-3,40 (m, čiastočne nejasný), 2H), 3,57-3,66 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,05, 4,10 (2m, 2H), 4,20 (t, 1H), 4,38-4,54 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 5,86, 5,90 (2m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,32 (m, 2H).

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 406$.

Príklad 6

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-acetoxycetyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón

400 mg (0,97 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 6, 205 mg (2,03 mmol) trietylamínu a 30 mg 4-(dimetylamino)pyridínu v 10 ml dichlórmetánu sa ochladí v kúpeli zo zmesi ľad-voda a potom sa pridá po kvapkách z injekčnej striekačky 145 mg (1,06 mmol) acetoxycetylchloridu. Zmes sa mieša pri teplote ľadového kúpeľa počas 2 hodín a potom sa prečistí flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 2,5 % MeOH/dichlórmetán) a získa sa 430 mg (93 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako kryštalická tuhá látka.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,20 (s, 3H), 2,40-2,56 (m, 2H), 3,59 (t, 1H), 3,82 (t, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,08, 4,25 (2m, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,74-4,78 (2s, 2H), 5,05 (m, 1H), 5,80, 5,88 (2m, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 8,17 (d, 1H).

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 478$.

Príklad 7

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-hydroxycetyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón

280 mg (0,59 mmol) zlúčeniny z príkladu 6 a 150 mg (1,09 mmol) uhličitanu draselného v 6 ml MeOH sa mieša pri teplote okolia počas 4 hodín. Pridá sa 30 ml vody a získa sa kryštalická tuhá látka, ktorá sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysuší sa a získa sa 215 mg (84 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 436$.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,22\text{--}2,42$ (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,00-4,24 (m, 5H), 4,40-4,52 (m, 2H), 4,52-4,76 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,68 (d, 2H).

Referenčný príklad 7

5(R)-Hydroxymetyl-3-{4-[4-(5-kyanopyrid-2-yl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

43,1 g (0,11 mol) 5(R)-hydroxymetyl-3-[3-fluór-4-(4-terc-butoxykarbonylpipereazin-1-yl)fenyl]oxazolidin-2-ónu (medzinárodná patentová prihláška WO 93/23384) sa suspenduje miešaním v 1000 ml etanolu pod dusíkom. Potom sa pomaly pridá 400 ml 3,8 M etanolového roztoku chlorovodíka a zmes sa mieša pri teplote okolia počas 18 hodín. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa dietyléterom (3 x 250 ml) a vysuší sa a získa sa hydrochlorid 5(R)-hydroxymetyl-3-[3-fluór-4-(piperazin-1-yl)fenyl]oxazolidin-2-ónu. Ďalšia časť sa získa odparením materských lúhov a celkove sa tak získa 38,7 g.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,17 (m, 8H), 3,53 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,79 (dd, 1H), 4,03 (t, 1H), 4,66 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 9,39 (šir s, 2H).

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 296$.

25 g (75,4 mmol) hydrochloridu 5(R)-hydroxymetyl-3-[3-fluór-4-(piperazin-1-yl)fenyl]oxazolidin-2-ónu sa suspenduje miešaním v 700 ml acetonitrilu pod dusíkom a pridá sa 16,8 g (166 mmol) trietylamínu. Zmes sa mieša počas 10 minút a potom sa

pridá 10,3 g (75,4 mmol) 2-chlór-5-kyanopyridínu a zmes sa zohrieva na teplotu varu počas 18 hodín. Po ochladení sa vzniknutá tuhá látka odfiltruje, premyje sa vodou (3 x 500 ml) a dietyléterom a získa sa 5(R)-hydroxymetyl-3-{4-[4-(5-kyanopyrid-2-yl)-piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón. Ďalšia časť produktu sa získa odparením materských lúhov a celkove sa tak získa 23,2 g produktu.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 398$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,03 (t, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,78 (t, prekrývajúci sa m, 5H), 4,03 (t, 1H), 4,66 (m, 1H), 5,18 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H).

Príklad 8

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[4-(5-kyanopyrid-2-yl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

397 mg (1 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 7, 85 mg (1,1 mmol) 3-hydroxyizoxazolu a 416 mg trifenyľfosfínu viazanom na polymér (3 mmol/g, 1,25 mmol) sa suspenduje za miešania v 10 ml suchého THF, po kvapkách sa pridá injekčnou striekačkou 242 mg (1,2 mmol) diizopropylazodikarboxylátu a zmes sa mieša pri teplote okolia počas 1 hodiny. Zmes sa prefiltruje, odparí sa dosucha, rozpustí sa v EtOAc a prečistí sa chromatografiou na 10 g silikagélovej kolóna Mega Bond Elut®, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 80 do 100 % EtOAc v izohexáne, a získa sa 93 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 465$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,06 (t, 4H), 3,80 (t, 4H), 3,87 (dd, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,48 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,67 (d, 1H).

Príklad 9

5(R)-Izotiazol-3-yloxymetyl-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ón

227 mg (1,12 mmol) diizopropylazodikarboxylátu sa pridá po kvapkách pri teplote okolia k miešanému roztoku 300 mg (1,02 mmol; príklad 1) 5(R)-hydroxymetyl-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ónu, 114 mg (1,13 mmol) 3-hydroxyizotiazolu a 304 mg (1,16 mmol) trifenylfosfinu v 8 ml THF. Výsledný roztok sa mieša pri teplote miestnosti počas 30 minút, potom sa rozpúšťadlo odparí a získa sa oranžový olej. Tento olej sa prečistí flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent EtOAc/izohexán (7 : 3)) a získa sa 257 mg (67 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná kryštalická látka.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 377.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,45-2,55 (m, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,98 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,61-4,72 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H).

Príklad 10

5(R)-(1,2,5-Tiadiazol-3-yloxymetyl)-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ón

Roztok 0,275 g (0,93 mmol; príklad 1) 5(R)-hydroxymetyl-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ónu, 0,112 g (1,1 mmol) 3-hydroxy-1,2,5-tiadiazolu (Weinstock a kol., J. Org. Chem., 32, 2823 (1967)) a 0,288 g (1,1 mmol) trifenylfosfinu sa mieša pri teplote okolia v suchom THF a potom sa v priebehu 10 minút pridá po kvapkách 0,22 g (1,1 mmol) diizopropylazodikarboxylátu v 1,0 ml suchého THF. Po 1,5 hodine ukazuje TLC (70 % EtOAc/izohexán) v podstate kompletný priebeh reakcie. Reakčná zmes sa odparí vo vákuu a prečistí sa chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 50 % EtOAc/izohexán) a získa sa 256 mg (73 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná tuhá

látka; teplota topenia 46-48 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,40 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,96 (dd, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,64 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 8,41 (s, 1H).

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 377$.

Referenčný príklad 8

5(R)-(1,2,5-Tiadiazol-3-yloxymetyl)-3-fenyloxazolidin-2-ón

4,45 g (22 mmol) diizopropylazodikarboxylátu sa pridá po kvapkách k miešanému roztoku 4,25 g (22 mmol) 5(R)-hydroxymetyl-3-fenyloxazolidin-2-ónu (Gregory a kol., J. Med. Chem., 32, 1673 (1989)), 5,76 g (22 mmol) trifenyľfosfínu a 2,04 g (20 mmol) 3-hydroxy-1,2,5-tiadiazolu (Weinstock a kol., J. Org. Chem., 32, 2823 (1967)) v 30 ml THF v ľadovom kúpeli. Zmes sa mieša pri okolitej teplote počas 2 hodín a potom sa odparí vo vákuu a vznik-nutý olej sa prečistí chromatografiou (silikagél Merck 9385). Pri elučnom gradiente od izohexánu do cca 50 % EtOAc/izohexán sa získa biela tuhá látka. Ďalším čistením flash chromatografiou na silikagéli, pričom sa použije 1 % MeOH/dichlórmetán, ktoré je nevyhnutné kvôli odstráneniu zvyškov diizopropylkarboxyhydrazínu, sa získa 4,7 g (83 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bieleho kryštallického produktu.

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 278$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4,0 (dd, 1H), 4,21 (t, 1H), 4,6-4,77 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,0 (s, 1H).

Referenčný príklad 9

5(R)-(1,2,5-Tiadiazol-3-yloxymetyl)-3-(4-jódfenyl)oxazolidin-2-ón

0,727 g (3,29 mmol) trifluóracetátu strieborného sa pridá

pri teplote okolia k miešanému roztoku 0,70 g (2,53 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 8 v zmesi chloroform/acetonitril (6 ml/4 ml). Potom sa pridá po častiach 0,67 g (2,64 mmol) jódu. Vzniknutá hnedá zmes sa mieša bez prístupu svetla počas 65 hodín. Žltá tuhá látka sa odfiltruje a premyje sa chloroformom. Filtrát sa premyje a odparí sa vo vákuu, zvyšok sa znovu rozpustí v EtOAc a premyje sa zriedeným hydroxidom amónnym, vodou a solankou. Po vysušení nad síranom sodným a odparení vo vákuu sa získa státim svetložltá tuhá látka. Trituráciou éterom sa získa 0,749 g (73 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako takmer biely produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,95 (dd, 1H), 4,19 (t, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,1 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 8,4 (s, 1H).

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 404$.

Referenčný príklad 10

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 1, pričom sa ako východiskový materiál použijú 4,0 g (10,5 mmol) 5(R)-hydroxymetyl-3-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ónu (WO 97/30995), 1,0 g (11,8 mmol) 3-hydroxyizoxazolu, 3,24 g (12,4 mmol) trifenylfosfínu a 2,36 g (11,7 mmol) diizopropylazodikarboxylátu v 60 ml tetrahydrofuránu. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent terc-butylmetyléter/EtOAc/MeOH (70 : 30 : 0,5)) sa získajú 3,0 g (64 %) produktu ako bezfarebná kryštalická látka.

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 450$.

Referenčný príklad 11

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v referenčnom príklade 6, pričom sa použije 7,09 g (15,8 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 10 a 2,26 g (15,8 mmol) 1-chlóretylchloroformiátu v 120 ml dichlórmetánu. Tak sa získa 3,71 g (59 %) produktu ako svetložltá kryštalická tuhá látka.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 360.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,64 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,21 (t, 1H), 4,40-4,55 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,02 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,32-7,44 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,30 (br s, 2H).

Príklad 11

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}-oxazolidin-2-ón

550 mg (2,67 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu sa pridá naraz pri teplote okolia k miešanému roztoku 390 mg (2,67 mmol) kyseliny (S)-2,3-O-izopropylidénglycerovej a 410 mg (2,58 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu v 10 ml dichlórmetánu. Vzniknutá suspenzia sa mieša počas 1 hodiny a potom sa pridá ďalších 10 ml dichlórmetánu a potom 1,0 g (2,53 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 11 a 326 mg (2,53 mmol) N,N-diizopropyletylamínu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 18 hodín a prefiltruje sa. Filtrát sa premyje vodou (2 x) a soľankou a prečistí sa flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 2 % MeOH v dichlórmetáne) a získa sa 754 mg (61 %) produktu ako bezfarebná kryštalická látka.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 488.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 6H), 2,45-2,72 (m, 2H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,89-4,05 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 3H), 4,24-4,38 (m, 1H), 4,44-4,62 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,45 (d, 1H),

8,15 (d, 1H).

Príklad 12

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 4, pričom sa použije 754 mg (1,55 mmol) zlúčeniny z príkladu 11 v zmesi 15 ml THF a 5 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385; eluent 10 % MeOH v dichlórmetáne) sa získa 486 mg (70 %) produktu ako bezfarebná tuhá kryštalická látka; teplota topenia 140-143 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,42 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,62-3,85 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,10-4,30 (m, 3H), 4,30-4,56 (m, 3H), 4,79 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,28-7,44 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 8,66 (d, 1H).

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 448.

HPLC: Chiralpak AD (250 mm x 4,6 mm, vnútorný priemer), eluent 100 % MeCH, prietoková rýchlosť 1 ml/min., retenčný čas 42,5 min.

Príklad 13

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(R)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}-oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 11, pričom sa použije 390 mg (2,67 mmol) kyseliny (R)-2,3-O-izopropylidénglycerovej, 410 mg (2,58 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu, 550 mg (2,67 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu, 1,0 g (2,53 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 11 a 326 mg (2,53 mmol) N,N-diizopropyletylamínu v 20 ml dichlórmetánu. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385; eluent 2 % MeOH v dichlórmetáne) sa získa 682 mg (55 %) produktu ako bezfarebná

kryštalická tuhá látka.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 488$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,44$ (s, 6H), 2,45-2,72 (m, 2H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,89-4,05 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 3H), 4,24-4,38 (m, 1H), 4,44-4,62 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Príklad 14

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(R),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 12, pričom sa použije 682 mg (1,40 mmol) zlúčeniny z príkladu 13 v zmesi 15 ml THF a 5 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385; eluent 10 % MeOH v dichlórmetáne) sa získa 466 mg (74 %) produktu ako bezfarebná tuhá kryštalická látka; teplota topenia 136-140 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,42$ (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,62-3,85 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,10-4,30 (m, 3H), 4,30-4,56 (m, 3H), 4,79 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,28-7,44 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 8,66 (d, 1H).

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 448$.

HPLC: Chiralpak AD (250 mm x 4,6 mm, vnútorný priemer), eluent 100 % MeOH, prietoková rýchlosť 1 ml/min., retenčný čas 18,5 min.

Príklad 15

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(R)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón

315 mg (1,53 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu sa naraz pridá pri teplote okolia k miešanej zmesi 660 mg (1,45 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 6, 240 mg (1,64 mmol) kyseliny (R)-2,3-O-izopropylidénglycerovej a 115 mg (1,45 mmol) pyridínu v 15 ml dichlórmetánu. Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote okolia počas 18 hodín a potom sa prečistí flash chromatografiou (silikagél Merck 9385; eluent EtOAc/izohexán (3 : 1)) a získa sa 315 mg (43 %) produktu ako bezfarebná kryštalická tuhá látka.

Príklad 16

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(R),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 14, pričom sa použije 315 mg (0,62 mmol) zlúčeniny z príkladu 15 v zmesi 6 ml THF a 2 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385; eluent 10 % MeOH v dichlórmetáne) sa získa 208 mg (72 %) produktu ako bezfarebná kryštalická tuhá látka; teplota topenia 128-134 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,20-2,46 (m, 2H), 3,40-3,63 (m, 2H), 3,63-3,85 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,26-4,52 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 8,68 (d, 2H).

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 466.

HPLC: Chiralpak AD (250 mm x 4,6 mm, vnútorný priemer), eluent 100 % MeOH, prietoková rýchlosť 1 ml/min., retenčný čas 11,2 min.

Príklad 17

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 15,

pričom sa použije 315 mg (1,53 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu, 660 mg (1,45 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 6, 240 mg (1,64 mmol) kyseliny (S)-2,3-O-izopropylidénglycerovej a 115 mg (1,45 mmol) pyridínu v 15 ml dichlórmetánu. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385; eluent EtOAc/izohexán (3 : 1)) sa získa 282 mg (38 %) produktu ako bezfarebná kryštalická tuhá látka.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 506$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,32$ (s, 3H), $1,34$ (s, 3H), $2,25-2,50$ (m, 2H), $3,63-3,87$ (m, 2H), $3,95$ (dd, 1H), $4,02-4,32$ (m, 4H), $4,43-4,55$ (m, 2H), $4,92$ (m, 1H), $5,12$ (m, 1H), $5,89$ (m, 1H), $6,37$ (d, 1H), $7,35$ (d, 2H), $8,68$ (d, 1H).

Príklad 18

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 16, pričom sa použije 282 mg (0,56 mmol) zlúčeniny z príkladu 17 v zmesi 6 ml THF a 2 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385; eluent 10 % MeOH v dichlórmetáne) sa získa 183 mg (70 %) produktu ako bezfarebná kryštalická tuhá látka; teplota topenia $136-142^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,20-2,46$ (m, 2H), $3,40-3,63$ (m, 2H), $3,63-3,85$ (m, 2H), $3,92$ (dd, 1H), $4,10$ (m, 1H), $4,18$ (t, 1H), $4,26-4,52$ (m, 1H), $4,68$ (m, 1H), $4,96$ (m, 1H), $5,10$ (m, 1H), (m, 1H), $6,37$ (d, 1H), $7,34$ (m, 2H), $8,68$ (d, 2H).

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 466$.

HPLC: Chiralpak AD (250 mm x 4,6 mm, vnútorný priemer), eluent 100 % MeOH, prietoková rýchlosť 1 ml/min., retenčný čas 38,4 min.

Referenčný príklad 12

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-{1-[2(S),3-di(terc-butoxy-fosforyl)propanoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl}-3-fluórfenyl)-oxazolidin-2-ón

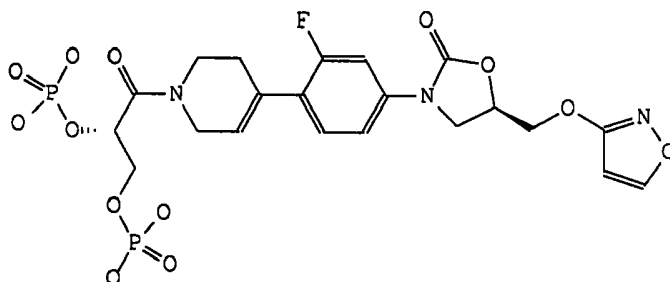
1,67 g (6,24 mmol) di(terc-butyl)-N,N-dietylfosforamiditu sa pridá po kvapkách a pri teplote miestnosti v atmosfére dusíka k miešanej suspenzii 1,0 g (2,24 mmol) zlúčeniny z príkladu 12 a 1,4 g (20,0 mmol) 1H-tetrazolu v 40 ml tetrahydrofuránu. Vzniknutá zmes sa mieša počas 2 hodín, potom sa ochladí na teplotu -40 °C a po častiach sa pridá 1,9 g (60 %, 6,6 mmol) kyseliny 3-chlórperoxybenzoovej. Reakčná zmes sa mieša pri teplote -40 °C až 20 °C počas 1 hodiny a potom sa zriedi 150 ml EtOAc, premyje sa postupne 10 % vodným roztokom hydrogensiričitanu sodného, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparením sa získa bezfarebný olej. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 20-30 % acetonitril/EtOAc) sa získa 625 mg (34 %) produktu ako bezfarebná pena.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,48 (m, 36H), 2,45-2,70 (m, 2H), 3,58-3,71, 3,73-3,86 (m, 1H), 3,92-4,10 (m, 2H), 4,10-4,38 (m, 5H), 4,47-4,62 (m, 2H), 4,97-5,08 (m, 1H), 5,22-5,32 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 7,18-7,28 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 8,16 (d, 1H).

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 832.

Príklad 19

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-[1-(2(S),3-difosforylpropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl)oxazolidin-2-ón



6 ml 4M roztoku HCl v dioxáne sa pridá pri teplote miestnosti k miešanému roztoku 600 mg (0,72 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 12 v 6 ml dioxánu. Vzniknutá žltá zmes sa mieša počas 1 hodiny a potom sa zakoncentruje pri zníženom tlaku. Trituráciou éterom sa získa žltá tuhá látka, ktorá sa odfiltruje, premyje sa éterom, vysuší sa a potom sa rozpustí vo vode a lyofilizuje sa, pričom sa získa 435 mg žltej tuhej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$): δ = 2,35-2,50 (m, 2H), 3,52-3,68, 3,70-3,85 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 4,05-4,35 (m, 5H), 4,35-4,53 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 5,10-5,25 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 7,25-7,40 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H).

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 608$.

Referenčný príklad 13

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-{1-[2(S)-hydroxy-3-di(terc-butoxyfosforyl)propanoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl}-3-fluór fenyl)oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 600 mg (1,34 mmol) východiskového materiálu zlúčeniny z príkladu 12 a 310 mg (4,43 mmol) 1H-tetrazolu v 30 ml THF sa pridá pod dusíkom v priebehu 5 minút 368 mg (1,48 mmol) di(terc-butyl)-N,N-dietylfosforamiditu. Zmes sa mieša počas 90 minút, roztok sa ochladí na -40°C a po častiach sa pridá 425 mg (60 %, 1,48 mmol) kyseliny 3-chlórperoxybenzoovej. Reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu okolia a mieša sa počas 30 minút. Pridá sa EtOAc, roztok sa premyje disiričitanom sodným, hydrogenuhličitanom sodným, roztokom solanky, organická fáza sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým a odparí sa vo vákuu. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 10-20 % acetonitril/EtOAc) a získa sa 165 mg (19 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná guma.

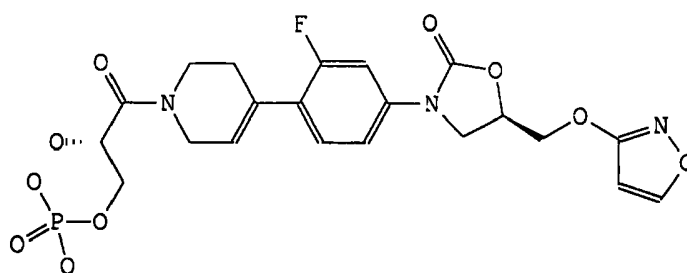
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,48 (s, 9H), 1,50 (s, 9H), 2,45-2,80 (m, 2H), 3,61-3,86 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 4,02-4,12

(m, 3H), 4,16 (t, 1H), 4,22-4,30 (m, 2H), 4,47-4,61 (m, 2H), 4,64-4,77 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 6,03 (d, 1H).

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 640$.

Príklad 20

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S)-hydroxy-3-fosforylpropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón



2 ml TFA sa pridajú po kvapkách pri teplote miestnosti k miešanému roztoku 165 mg (0,26 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 13 v 8 ml dichlórmetánu. Vzniknutý žltý roztok sa mieša počas 30 minút, potom sa odparí pri zníženom tlaku a získa sa žltá pena. Trituráciou dietyléterom sa získa 120 mg zlúčeniny uvedenej v názve ako žltá tuhá látka.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$): $\delta = 2,30\text{--}2,50$ (m, 2H,, 3,50-3,65, 3,65-3,82 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,97-4,40 (m, 5H), 4,40-4,62 (m, 3H), 5,05 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,57 (d, 1H).

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 528$.

Referenčný príklad 14

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-{1-[2(S),3-di(terc-butylfosforyl)propanoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl}-3,5-difluórfenyl)oxazolidin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví s iba nezávažnými ob-

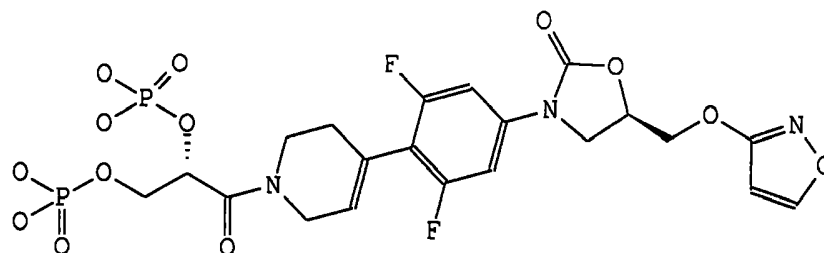
menami podľa postupu uvedeného v referenčnom príklade 12 pri 4,3 mmol meradle, pričom sa použije východiskový materiál uvedený v príklade 18. Výťažok 1,6 g (51 %).

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 36H), 2,5 (m, čiastočne nejasné), 3,3-3,9 (m, 4H), 3,94 (dd, 1H), 4,1 (s, 2H), 4,21 (t, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,14 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 8,70 (s, 1H).

MS: $ESP^+ (M+H)^+ = 850$.

Príklad 21

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S),3-difosforylpropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví s iba nezávažnými obmenami podľa postupu uvedeného v príklade 19 pri 1,4 mmol meradle, pričom sa použije východiskový materiál uvedený v referenčnom príklade 14. Výťažok 735 mg (98 %).

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,5 (m, čiastočne nejasné), 3,57, 3,77 (2m, 2H), 3,91 (dd, 1H), 4,0-4,4 (m, 4H), 4,18 (t, 1H), 4,58 (m, 2H), 5,1 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 8,78 (s, 1H).

MS: $ESP^+ (M+H)^+ = 626$.

Referenčný príklad 15

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-{1-[2(S)-hydroxy-3-di(terc-butylfosforyl)propanoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl}-3,5-

-difluórfenyl)oxazolidin-2-ón

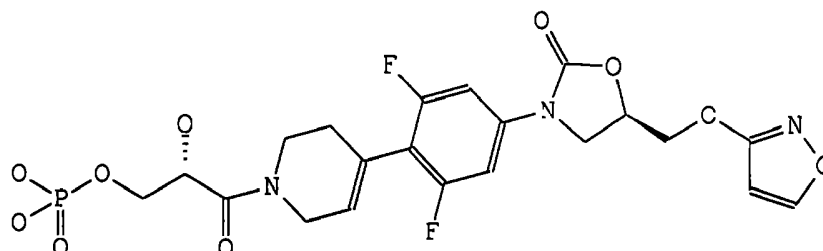
K miešanému roztoku 1,02 g (2,2 mmol) východiskového materiálu zlúčeniny z príkladu 18 a 462 mg (6,6 mmol) 1*H*-tetrazolu v 30 ml THF sa pridá počas asi 2 minút pri teplote miestnosti pod dusíkom 575 mg (2,31 mmol) di(*tert*-butyl)-*N,N*-dietylfosforamiditu. Zmes sa mieša počas 90 minút, roztok sa ochladí na teplotu -40 °C a po častiach sa pridá 480 mg (90 %, 2,5 mmol) kyseliny *m*-chlórperbenzoovej. Reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti a mieša sa počas 30 minút. Pridá sa EtOAc a zmes sa premyje vodným disiričitanom sodným, nasýteným hydrogenuhličitanom sodným a soľankou. Organická fáza sa vysuší nad bezvodým MgSO₄ a odparí sa pri zníženom tlaku. Zlúčenina uvedená v názve sa vyizoluje MPLC (EtOAc) ako 406 mg (28 %) krehkého skla.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 658; ESP⁻ (M-H)⁻ = 656.

NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,42 (s, 18H), 2,5 (m, čiastočne nejasné), 3,55-3,95 (m, 4H), 3,95 (dd, 1H), 4,0-4,15 (m, 2H), 4,25 (t, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 8,70 (s, 1H).

Príklad 22

5(*R*)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(*S*)-hydroxyfosforylpropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}-oxazolidin-2-ón



K miešanému roztoku 100 mg (0,15 mmol) východiskového materiálu zlúčeniny z referenčného príkladu 15 v 1 ml dioxánu sa pridajú 3 ml 4M HCl v dioxáne. Roztok sa mieša pri teplote okolia počas 30 minút a potom sa odparí. Zvyšok sa tritureuje éterom

a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako 80 mg (96 %) bieleho prášku.

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,43 (m, čiastočne nejasné), 3,6-4,35 (m, 8H), 4,35-4,60 (m, 3H), 5,09 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 8,60 (s, 1H).

MS: $ESP^+ (M+H)^+ = 546$.

Príklad 23

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(cyklo-2(S),3-difosforylpropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}-oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 100 mg (0,16 mmol) východiskového materiálu zlúčeniny z príkladu 21 v 8 ml THF sa pridá 40 mg (0,195 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu. Pridajú sa 4 ml DMF a získa sa číry roztok. Zmes sa mieša počas 18 hodín pri teplote miestnosti a pridá sa ďalších 40 mg (0,195 mmol) DCCI. Po ďalších 3 hodinách prebehla reakcia kompletne, ako sa stanovilo HPLC (kolóna Partisil SAX 10 μ , 0,0M až 0,3M, pH 6,5, fosfátový pufrový gradient). Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa prevedie do vody a prefiltruje sa. Filtrát sa chromatografuje MPLC (gradient 0-25 % acetonitril/voda na polystyrénovej živici Mitsubishi HP20SS) a zlúčenina uvedená v názve sa získa vymrazením po čiastočnom odparení, aby sa odstránil acetonitril. Výťažok 49 mg (50 %).

MS: $ESP^- (M-H)^- = 606$.

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,4$ (m, čiastočne nejasné), 3,7-4,0 (m, 3H), 4,18 (m, 4H), 4,48 (m, 3H), 5,05 (m, 1H), 5,19, 5,30 (2m, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 8,59 (s, 1H).

Príklad 24

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(4-hydroxybutanoyl)-1,2,5,6-

-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 0,223 g (0,54 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 6, 0,082 g (0,65 mmol) sodnej soli kyseliny 4-hydroxybutánovej a 0,087 g (0,65 mmol) HOBt v 5 ml DMF sa pridá 0,124 g (0,65 mmol) EDC. Zmes sa mieša počas 4 dní a potom sa odparí. Zvyšok sa prečistí MPLC (5 % MeOH/CH₂Cl₂ ako eluent) a po triturácii dietyléterom sa získa 0,141 g (56 %) produktu ako biela tuhá látka.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,63 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 3,25 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,91 (dd, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 4,44 (m, 3H), 5,09 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 8,70 (d, 1H).

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 464.

Príklad 25

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(4-metoxybutanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 0,285 g (0,69 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 6, 0,111 g (0,83 mmol) kyseliny 2-(2-metoxietoxy)octovej, 0,070 g (0,096 ml, 0,69 mmol) trietylamínu a 0,112 g (0,83 mmol) HOBt v 5 ml dichlórmetánu sa pridá 0,159 g (0,83 mmol) EDC. Zmes sa mieša počas 17 hodín a roztok sa potom premyje 10 ml vody, vysuší sa a odparí sa. Zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 3 % MeOH/CH₂Cl₂) a získa sa 0,201 g (61 %) produktu ako bezfarebný olej.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,36 (d, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,92 (dd, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,18 (m, 3H), 4,45 (m, 2H), 5,09 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 8,69 (d, 1H).

Referenčný príklad 16

6-Hydroxymetyl-2-fenyl-1,3-dioxán

K 5,0 g (37 mmol) kyseliny (*D,L*)-jablčnej v 25 ml suchého THF sa pod dusíkom pridá po kvapkách pri teplote 0 °C 12,5 ml trimetylborátu a 60 ml (120 mmol) borán-dimetylsulfidu (2,0M v THF). Po skončení pridávania pokračuje miešanie zmesi pri teplote 0 °C počas 5 minút. Počas tejto doby sa začne tvoriť biela zrazenina. Ľadový kúpeľ sa odstráni a v miešaní sa pokračuje cez noc. Po 17 hodinách sa na roztok pomaly pôsobí 30 ml MeOH a potom sa odparí. Zvyšok sa prečistí MPLC (10 % MeOH/CH₂Cl₂ ako eluent) a získa sa 3,57 g triolu. Tento produkt sa rozpustí v 150 ml benzaldehydu obsahujúceho 0,64 g (3,37 mmol) kyseliny *p*-toluénsulfónovej a zmes sa mieša počas 60 hodín a potom sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne, premyje sa nasýteným vodným hydrogenuhličitanom sodným, vysuší sa a odparí. Zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 20-45 % EtOAc/hexány) a získa sa 1,47 g (22 %) produktu ako olej.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 195.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,50 (d, 1H), 1,62 (ddd, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H), 4,70 (t, 1H), 5,49 (s, 1H), 7,38 (m, 5H).

Referenčný príklad 17

6-Karboxy-2-fenyl-1,3-dioxán

K miešanému roztoku 1,47 g (7,60 mmol) alkoholu z referenčného príkladu 16 v 0,304 g (30 ml, 7,6 mmol) hydroxidu sodného sa pridá pri teplote 0 °C po častiach 1,80 g (11,4 mmol) manganistanu draselného. Po 3,5 hodinách sa zmes prefiltruje a okyslí sa na pH 2. Vodný roztok sa nasýti chloridom sodným a extrahuje sa EtOAc (4 x 50 ml), vysuší sa a odparí sa na zvyšok. Biela tuhá látka sa rozpustí v dichlórmetáne a extrahuje sa hydroxidom amónnym (2 x 15 ml). Bázické extrakty sa okyslia pri teplote 0 °C na pH 2 pomocou kyseliny chlorovodíkovej a kyslá zmes sa extrahuje dichlórmetánom (2 x 50 ml). Organické podiely sa vysušia a odparia sa a získa sa 0,15 g (10 %) kyseliny ako guma.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 209$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,82$ (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,50 (dd, 1H), 5,58 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 12,82 (s, 1H).

Príklad 26

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(R,S)-fenyl-1,3-dioxan-4(R,S)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluór-fenyl}oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 0,220 g (0,53 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 6, 0,133 g (0,64 mmol) zlúčeniny z príkladu 17, 0,054 g (0,074 ml, 0,53 mmol) trietylamínu a 0,086 g (0,64 mmol) HOBT v 6 ml dichlórmetánu sa pridá 0,123 g (0,64 mmol) EDC. Zmes sa mieša počas 60 hodín a roztok sa potom premyje 10 ml 2N HCl, 10 ml solanky, vysuší sa a odparí sa. Zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 4 % MeOH/ CH_2Cl_2) a získa sa 0,246 g (82 %) produktu ako olej.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 568$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,59$ (d, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,90 (dd, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,15 (m, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,38 (m, 7H), 8,70 (d, 1H).

Referenčný príklad 18

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(3-terc-butoxykarbonylamino-2(R,S)-hydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 0,091 g (0,22 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 6, 0,054 g (0,27 mmol) (D,L)-N-BOC-izoserínu, 0,022 g (0,031 ml, 0,22 mmol) trietylamínu a 0,036 g (0,27 mmol) HOBT v 3 ml dichlórmetánu sa pridá 0,052 g (0,27 mmol) EDC. Zmes

sa mieša počas 18 hodín a roztok sa potom premyje 10 ml 2N HCl, 10 ml solanky, vysuší sa a odparí sa. Zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 3 % MeOH/CH₂Cl₂) a získa sa 0,047 g (38 %) produktu ako svetlohnedá tuhá látka.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 565.

Príklad 27

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(3-amino-2(R,S)-hydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}-oxazolidin-2-ón

0,047 g (0,083 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 18 sa rozpustí v 3 ml EtOAc nasýtenom chlorovodíkom a zmes sa mieša počas 18 hodín. Roztok sa odparí a triture sa EtOAc a získa sa 0,034 g (88 %) produktu ako takmer biela tuhá látka.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,30 (d, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 4,19 (m, 4H), 4,44 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,89 (s, 3H), 8,69 (d, 1H).

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 465.

Príklad 28

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(R,S)-fenyl-1,3-dioxan-5(R,S)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 0,344 g (0,83 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 6, 0,208 g (1,00 mmol) 5-karboxy-2-fenyl-1,3-dioxánu (J. Org. Chem. 62, 4029 (1997)), 0,084 g (0,116 ml, 0,83 mmol) trietylamínu a 0,135 g (1,00 mmol) HOBt v 10 ml dichlórmetánu sa pridá 0,192 g (1,00 mmol) EDC. Zmes sa mieša počas 24 hodín a roztok sa potom premyje 10 ml 2M HCl, 10 ml solanky, vysuší sa a odparí sa. Zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 2 % MeOH/CH₂Cl₂) a získa sa 0,357 g (76 %) produktu ako olej.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,38 (d, 2H), 2,99 (s, 1H), 3,70 (d, 2H), 3,90-4,55 (m, 10H), 5,10 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,40 (m, 7H), 8,68 (d, 1H).

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 568$.

Príklad 29

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(3-hydroxy-2-hydroxymetyl-propanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}-oxazolidin-2-ón

Na 0,155 g (0,27 mmol) zlúčeniny z príkladu 28 v 4 ml dichlórmetánu sa pôsobí pri teplote 0 °C počas 4,5 hodiny 0,40 ml (0,81 mmol) sústavy fluorid boritý-dimetylsulfid (2,0M v CH_2Cl_2). Potom sa pridá 1 ml MeOH až kým sa všetky tuhé látky nerozpustia. Roztok sa odparí a zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 6 % MeOH/ CH_2Cl_2) a po triturácii dietyléterom sa získa 0,025 g (19 %) produktu ako biela tuhá látka.

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 480$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,40 (d, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,40 (m, 6H), 3,79 (d, 2H), 3,98 (dd, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,51 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,74 (d, 1H).

Príklad 30

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2,3-propenoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón

Na 0,747 g (0,67 ml, 8,25 mmol) akryloylchloridu v 5 ml dichlórmetánu sa pôsobí pri teplote 0 °C 0,682 g (1,65 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 6 v 5 ml dichlórmetánu obsahujúceho 0,201 g (1,65 mmol) DMAP a 0,333 g (0,46 ml, 3,39 mmol) trietylamínu. Roztok sa mieša počas 1,5 hodiny. Roztok sa premyje 10 ml 2N HCl, 10 ml nasýteného vodného hydrogenuhličitanu sodného, 10 ml solanky, vysuší sa a odparí sa. Zvyšok sa prečis-

tí MPLC (eluent 2 % MeOH/CH₂Cl₂) a získa sa 0,471 g (66 %) produktu ako biela tuhá látka.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 432.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,40 (d, 2H), 3,80 (d, 2H), 3,99 (dd, 1H), 4,25 (m, 3H), 4,54 (m, 2H), 5,16 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,75 (d, 1H).

Referenčný príklad 19

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2,3(R,S)-epoxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón

0,65 ml (1,04 mmol) *n*-butyllítia sa pridá pri teplote -78 °C k roztoku 0,26 ml (1,43 mmol) *tert*-butylhydroperoxidu (5,5M v dekáne) v 5 ml THF. Zmes sa mieša počas 5 minút. Pridá sa roztok akrylamidu, 0,408 g (0,95 mmol) zlúčeniny z príkladu 30 v 2 ml suchého THF a v miešaní sa pokračuje pri odstavenom chladení, až kým teplota nedosiahne asi 0 °C, kedy sa použije ľadový kúpeľ. Pridá sa 0,080 g (0,30 mmol) tuhého siričitanu sodného a v miešaní sa pokračuje počas 15 minút. Pridá sa 10 ml dichlórmetánu a zmes sa prefiltruje cez Celit a potom sa odparí. Zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 2 % MeOH/CH₂Cl₂) a získa sa 0,378 g (89 %) produktu ako guma.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,46 (d, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,67-4,04 (m, 4H), 4,17 (s, 1H), 4,27 (t, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,52 (m, 2H), 5,16 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,76 (d, 1H).

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 488.

Príklad 31

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(R,S)-hydroxy-3-morfolino-propanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}-oxazolidin-2-ón

0,073 g (0,16 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 19 a 0,014 g (0,014 ml, 0,16 mmol) morfolínu sa zohrieva na teplotu varu s 1 ml izopropanolu počas 1 hodiny a potom na teplotu 50 °C počas 2 hodín. Roztok sa nechá vychladnúť cez noc na teplotu miestnosti a potom sa odparí. Zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 4 % MeOH/CH₂Cl₂) a získa sa 0,056 g (66 %) produktu ako biela pe-
na.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,41 (d, 2H), 2,60 (m, 6H), 3,60 (d, 4H), 3,78 (m, 2H), 4,00 (dd, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,56 (m, 3H), 5,04 (dd, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 535.

Referenčný príklad 20

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-{1-[2(R,S)-hydroxy-3-(2-terc-butyl-
dimetylsilyloxypyrolidin-1-yl)propanoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl}-3,5-difluórfenyl)oxazolidin-2-ón

0,149 g (0,333 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 19 a 0,067 g (0,333 mmol) 2-terc-butyl-
dimetylsilyloxypyrolidínu v 3 ml izopropanolu sa zohrieva na teplotu 60 °C, až kým TLC neindikuje kompletný priebeh reakcie. Roztok sa odparí a zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 3-10 % MeOH/CH₂Cl₂) a získa sa 0,173 g (80 %) bezfarebnej gumy.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 649.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,00 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,50 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,23-2,95 (m, 8H), 3,71 (s, 2H), 3,90 (dd, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,17 (t, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,45 (m, 3H), 5,03 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

Príklad 32

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-{1-[2(R,S)-hydroxy-3-(2-hydroxy-pyrolidino)propanoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl}-3,5-difluór-fenyl)oxazolidin-2-ón

Na 0,169 g (0,26 mmol) silyléteru z referenčného príkladu 20 v 5 ml suchého THF sa pôsobí pri teplote 0 °C 0,52 ml (0,52 mmol) (1,0M v THF) tetrabutylamóniumfluoridu a zmes sa potom mieša počas 5 hodín. Roztok sa odparí a zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 3-6 % MeOH/CH₂Cl₂) a získa sa 0,104 g (75 %) bielej tuhej látky.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,54 (s, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,30 (m, 3H), 2,50-2,88 (m, 5H), 3,63 (m, 2H), 3,89 (dd, 1H), 4,13 (m, 4H), 4,45 (m, 3H), 4,65 (s, 1H), 5,05 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,68 (d, 1H).

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 535.

Referenčný príklad 21

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-[1-(2(R,S)-fenyl-1,3-dioxan-5(R,S)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl)-oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 0,368 g (0,93 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 11, 0,232 g (1,12 mmol) 5-karboxy-2-fenyl-1,3-dioxánu (J. Org. Chem. 62, 4029 (1997)), 0,094 g (0,129 ml, 0,93 mmol) trietylamínu a 0,151 g (1,12 mmol) HOBT v 11 ml dichlórmetánu sa pridá 0,215 g (1,12 mmol) EDC. Zmes sa mieša počas 20 hodín a roztok sa potom premyje 10 ml 2N HCl, 10 ml soľanky, vysuší sa a odparí sa. Zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 2 % MeOH/CH₂Cl₂) a získa sa 0,475 g (93 %) produktu ako olej.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,62 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,93-4,60 (m, 10H), 5,14 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,46 (m, 8H), 8,76 (d, 1H).

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 550$.

Príklad 33

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(3-hydroxy-2-hydroxymetyl-propanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

0,475 g (0,87 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 21 sa mieša v 10 ml 80 % kyseliny octovej vo vode počas 24 hodín. Zrazenina sa pomaly rozpustí. Roztok sa odparí a prečistí sa MPLC (eluent 5 % MeOH/ CH_2Cl_2) a po triturácii dietyléterom sa získa 0,284 g (71 %) bieleho prášku.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 462$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,51$ (d, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,78 (m, 2H), 3,99 (dd, 1H), 4,26 (d, 2H), 4,28 (t, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,35-7,63 (m, 3H), 8,76 (d, 1H).

Referenčný príklad 22

5(R,S)-Karboxymetyl-2,2-dimetyl-4-oxo-1,3-dioxolán

12,41 g (92,6 mmol) kyseliny (D,L)-jablčnej a 2,32 g (9,26 mmol) PTSA sa mieša v 35 ml 2,2-dimetoxypropánu počas 5 dní. Roztok sa odparí a zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 25 % EtOAc/izohexán) a získa sa 11,48 g (71 %) bezfarebnej gumy.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,58$ (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 4,85 (t, 1H), 12,64 (s, 1H).

Príklad 34

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2,2-dimetyl-4-oxo-1,3-dioxolan-5(R,S)-ylacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 0,384 g (0,93 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 11, 0,203 g (1,17 mol) kyseliny z referenčného príkladu 22, 0,098 g (0,135 ml, 0,97 mmol) trietylamínu a 0,158 g (1,17 mmol) HOBt v 11 ml dichlórmetánu sa pridá 0,225 g (1,17 mmol) EDC. Zmes sa mieša počas 60 hodín a roztok sa vysuší a odparí. Zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 3 % MeOH/CH₂Cl₂) a získa sa 0,356 g (71 %) produktu ako olej.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 516.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,57 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,53 (d, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,00 (dd, 1H), 4,19 (d, 2H), 4,25 (t, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,89 (t, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,36-7,63 (m, 3H), 8,75 (d, 1H).

Príklad 35

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(3-karboxy-3(R,S)-hydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

0,345 g (0,67 mmol) zlúčeniny z príkladu 34 sa mieša v 5 ml 80 % kyseliny octovej vo vode počas 20 hodín. Acetonid sa pomaly rozpustí a potom sa produkt pomaly zráža. Pridá sa 10 ml dietyléteru a tuhá látka sa oddelí filtráciou a získa sa 0,300 g (94 %) tuhej látky.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 474.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,52 (d, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 4,00 (dd, 1H), 4,20 (d, 2H), 4,28 (t, 1H), 4,41 (t, 1H), 4,55 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,35-7,62 (m, 3H), 8,77 (d, 1H).

Referenčný príklad 23

5(R,S)-Metylamínokarbonylmetyl-2,2-dimetyl-4-oxo-1,3-dioxolán

2,84 g (16,32 mmol) kyseliny z referenčného príkladu 22 sa

zohrieva na teplotu varu v 25 ml tionylchloridu pod dusikom počas 1,25 hodiny. Roztok sa odparí a dvakrát sa azeotropicky destiluje s toluénom. Časť surového chloridu kyseliny (5,44 mmol) sa rozpustí v 5 ml dichlórmetánu, pôsobí sa na ňu 5,44 ml (10,88 mmol) metylamínu (2,0M v THF) a zmes sa mieša počas 1,5 hodiny. Vzniknutá suspenzia sa zriedi, premyje sa 10 ml 2N HCl, 10 ml soľanky, vysuší sa a odparí sa. Zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 5 % MeOH/CH₂Cl₂) a získa sa 0,393 g (39 %) svetlohnedej tuhej látky.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,56 (s, 6H), 2,66 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 4,82 (t, 1H), 7,95 (s, 1H).

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 188.

Referenčný príklad 24

Kyselina 2(R,S)-hydroxy-3-metylamínokarbonylpropánová

0,392 g (2,10 mmol) amidu z referenčného príkladu 23 sa mieša v 4 ml MeOH obsahujúcom 0,053 g (0,21 mmol) PTSA počas 5 dní. Roztok sa odparí a zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 5 % MeOH/CH₂Cl₂) a získa sa 0,284 g metylesteru. Tento produkt sa rozpustí v 4 ml zmesi MeOH/voda (3 : 1), pôsobí sa naň 0,370 g (0,82 mmol) hydroxidu lítneho a zmes sa mieša počas 15 minút. Zmes sa potom zriedi 20 ml vody, spracuje sa Dowexom 50W-X8 (H⁺), mieša sa počas 5 minút, filtruje sa a odparením vo vákuu sa získa 0,216 g (83 %) gumy.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,38 (dd, 1H), 2,49 (dd, 1H), 2,64 (s, 3H), 3,54 (br s, 1H), 4,34 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 12,53 (br s, 1H).

MS: ESP⁻ (M-H)⁻ = 146.

Príklad 36

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(R,S)-hydroxy-3-metylamínokarbonylpropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}-

oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 0,175 g (0,144 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 11, 0,078 g (0,53 mmol) kyseliny z referenčného príkladu 24, 0,044 g (0,061 ml, 0,44 mmol) trietylamínu a 0,072 g (0,53 mmol) HOBT v 6 ml dichlórmetánu sa pridá 0,102 g (0,53 mmol) EDC. Zmes sa mieša počas 16 hodín. TLC indikuje nekompletnú reakciu, preto sa pridá ďalších 0,138 g (0,94 mmol) kyseliny, 0,127 g (0,94 mmol) HOBT a 0,180 g (0,94 mmol) EDC. Po 5 hodinách sa roztok odparí. Zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 5-15 % MeOH/CH₂Cl₂) a získa sa 0,070 g (33 %) oleja.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 489.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,44 (m, 4H), 2,63 (d, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,22 (m, 3H), 4,54 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,38 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,35-7,64 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,79 (d, 1H).

Príklad 37

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(3(R,S)-hydroxy-3-metylamino-karbonylpropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}-oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 0,070 g (0,15 mmol) zlúčeniny z príkladu 35 a 0,020 g (0,15 mmol) HOBT v 4 ml dichlórmetánu sa pridá 0,028 g (0,15 mmol) EDC a 0,23 ml (0,45 mmol) metylamínu (2,0M v THF). Zmes sa mieša počas 22 hodín a potom sa prečistí MPLC (eluent 5 % MeOH/CH₂Cl₂) a po triturácii dietyléterom sa získa 0,01 g (14 %) bielej tuhej látky.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,48 (d, 2H), 2,65 (d, 3H), 2,69 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,94 (dd, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,20 (t, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 5,61 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,70 (d, 1H).

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 489$.

Referenčný príklad 25

5(R,S)-[2-(2-Metoxyetoxy)etoxy]karbonylmetyl-2,2-dimetyl-4-oxo-
-1,3-dioxolán

Na 2,75 g (15,80 mmol) kyseliny z referenčného príkladu 22 v 15 ml dichlórmetánu sa pri teplote 0 °C pôsobí 2,99 g (2,1 ml, 23,71 mmol) oxalylchloridu a zmes sa mieša s kvapkou DMF počas 2 hodín. Roztok sa odparí. Časť surového chloridu kyseliny (1,90 g, 9,84 mmol) v 20 ml dichlórmetánu obsahujúcom 1,20 g (9,84 mmol) DMAP sa pri teplote 0 °C spracuje so 4,72 g (4,70 ml, 39,36 mmol) 2-(2-metoxyetoxy)etanolu a zmes sa mieša cez noc. Roztok sa premyje 2N HCl (2 x 15 ml), 10 ml soľanky, vysuší sa a odparí sa. Zvyšok sa prečistí MPLC (eluent 3 % MeOH/CH₂Cl₂) a získa sa 0,785 g (29 %) oleja.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,54 (s, 6H), 2,89 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,84 (t, 1H).

Referenčný príklad 26

Kyselina 2(R,S)-hydroxy-3-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]karbonyl-
propánová

0,785 g (2,84 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 25 sa mieša v 5 ml 80 % kyseliny octovej vo vode počas 5 dní. Roztok sa odparí a získa sa 0,60 g (89 %) oranžového oleja.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,54 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 12,58 (s, 1H).

MS: $\text{ESP}^- (\text{M}-\text{H})^- = 235$.

Príklad 38

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 364$.

Referenčný príklad 27

5(R)-Hydroxymetyl-3-(4-jódofenyl)oxazolidin-2-ón

3,0 g (15,5 mmol) 3-fenyloxazolidin-2-ónu (US patent 4 705 799), 4,5 g (20,4 mmol) trifluóracetátu strieborného a 4,7 g (18,5 mmol) jódu v zmesi 30 ml acetonitrilu a 30 ml chloroformu sa mieša pri teplote miestnosti počas 72 hodín a potom sa pridá ďalší 1 g trifluóracetátu strieborného a 1 g jódu a v miešaní sa pokračuje počas 18 hodín. Zmes sa potom prefiltruje, filtrát sa odparí a získa sa oranžový olej, ktorý sa prečistí flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 5 % MeOH/dichlórmetán) a nasleduje rekryštalizácia zo zmesi EtOAc/izohexán a získa sa 1,85 g (38 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná tuhá látka.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 320$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,53$ (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,78 (dd, 1H), 4,05 (t, 1H), 4,69 (m, 1H), 5,18 (t, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,69 (d, 2H).

Referenčný príklad 28

5(R)-Izoxazol-3-ylloxymetyl-3-(4-jódofenyl)oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 1, pričom sa použije 1,85 g (5,80 mmol), 0,55 g (6,47 mmol) 3-hydroxyizoxazolu, 1,29 g (6,39 mmol) diizopropylazodikarboxylátu a 1,75 g (6,68 mmol) trifenylfosfínu v 30 ml THF. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent EtOAc/izohexán (1 : 1)) sa získa 1,45 g (64 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná tuhá látka.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 387$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3,94 (dd, 1H), 4,13 (t, 1H), 4,46-4,61 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 8,15 (d, 1H).

Referenčný príklad 29

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-terc-butoxykarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ón

1,0 g (23,6 mmol) chloridu lítneho, 0,95 g (3,10 mmol) tri-fenylarzínu a 0,7 g (0,76 mmol) tris(dibenzylidénacetón)dipaládia(0) sa pridá pri teplote miestnosti v atmosfére dusíka k miešanému roztoku 3,0 g (7,77 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 23 v 50 ml DMF (odplynený). Vzniknutá zmes sa mieša počas 15 minút a potom sa pridajú naraz 3,0 g (8,67 mmol) N-terc-butoxykarbonyl-4-trimetylstannyl-1,2,5,6-tetrahydropyridínu (pripravený z N-terc-butoxykarbonyl-4-triflát-1,2,5,6-tetrahydropyridínu (WO 97/30995) reakciou s hexametylcínom a Pd(0) katalyzátorom) v 10 ml DMF. Reakčná zmes sa mieša a zohrieva na teplotu 50 °C až 55 °C počas 3 hodín, potom sa ochladí na teplotu miestnosti a spracuje sa 8 ml 2N roztoku fluoridu draselného. Zmes sa mieša počas 30 minút, rozpúšťadlo sa odparí (50 °C, vysoké vákuum) a zvyšok sa rozdelí medzi dichlórmetán a vodu, prefiltruje sa a dichlórmetánová vrstva sa oddelí. Potom sa zmes premyje dvakrát vodou a nasýtenou soľankou, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa na viskózný olej. Prečistením flash chromatografiou (Merck 9385, eluent EtOAc/izohexán (3 : 2)) sa získa zlúčenina uvedená v názve ako svetložltá tuhá látka.

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 442$.

Referenčný príklad 30

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-fenyl]oxazolidin-2-ón

2,1 g (4,76 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 29 v 30 ml MeOH (parciálny roztok) sa spracuje pri teplote miestnosti

s približne 4M roztokom HCl v etanole a vzniknutá zmes sa mieša počas 4 hodín a nechá sa stáť počas 16 hodín. Pridá sa 50 ml dietyléteru a vzniknutá svetložltá tuhá látka sa odfiltruje, premyje sa éterom a vysuší sa. Získa sa 1,71 g (95 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme hydrochloridu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,66 (m, 2H), 3,30 (m, čiastočne nejasné DMSO, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,20 (t, 1H), 4,41-4,53 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 8,68 (d, 1H), 9,30 (br s, 2H).

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 342$.

Voľná báza izolovaná spracovaním s vodným roztokom hydroxidu sodného a extrakciou dichlórmetánom poskytuje zlúčeninu uvedenú v názve ako žltú tuhú látku.

Referenčný príklad 31

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(R)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]fenyl}oxazolidin-2-ón

298 mg (1,45 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu sa pridá naraz pri teplote miestnosti k miešanému roztoku 235 mg kyseliny (R)-2,3-O-izopropylidenglycerovej (1,40 mmol, 80 % čistota) a 218 mg (1,42 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu v 15 ml dichlórmetánu. Vzniknutá suspenzia sa mieša počas 1 hodiny a potom sa pridá ďalších 5 ml dichlórmetánu a následne 500 mg (1,47 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 30. Zmes sa mieša počas 16 hodín, prefiltruje sa, filtrát sa premyje vodou a nasýtenou soľankou. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 2,5 % MeOH/dichlórmetán) sa získa 395 mg (57 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná tuhá látka.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 470$.

Referenčný príklad 32

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]fenyl}oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v referenčnom príklade 31, pričom sa použije 500 mg (1,47 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 30, 298 mg (1,45 mmol) 1,3-dicyklhexylkarbodiimidu, 235 mg (1,40 mmol, 87 % čistota) kyseliny (S)-2,3-O-izopropylidénglycerovej a 218 mg (1,42 mmol) hydroxybenzotriazolu v 15 ml dichlórmetánu. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 2,5 % MeOH/dichlórmetán) sa získa 408 mg (59 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná tuhá látka.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 470.

Príklad 40

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(R),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]fenyl}oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 4, pričom sa použije 395 mg (0,84 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 31 v 3 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej a 9 ml THF. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 8 % MeOH/dichlórmetán) sa získa 203 mg (56 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná tuhá látka; teplota topenia 138-144 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,40-2,56 (m, čiastočne nejasné DMSO, 2H), 3,40-3,63 a 3,63-3,88 (m, 4H), 3,92 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,20 (t, 1H), 4,30-4,54 (m, 3H), 4,68 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 8,68 (d, 1H).

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 430.

Príklad 41

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S),3-dihydroxypropanoyl)-

-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]fenyl}oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 4, pričom sa použije 408 mg (0,87 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 32 v 3 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej a 9 ml THF. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 8 % MeOH/dichlórmetán) sa získa 124 mg (33 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná tuhá látka; teplota topenia 200-202 °C (rozklad).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,38-2,56 (m, 2H), 3,20-3,40 (m, čiastočne nejasné DMSO, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,64-3,85 (m, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,20 (t, 1H), 4,30-4,55 (m, 3H), 5,07 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 8,66 (d, 1H).

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 430$.

Príklad 42

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-metyltiofenyl)oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 1, pričom sa použije 650 mg (2,72 mmol) 5(R)-hydroxymetyl-3-(4-metyltiofenyl)oxazolidin-2-ónu (pripravený reakciou 4-metyltioanilínu a (R)-glycidylbutyrátu), 243 mg (2,86 mmol) 3-hydroxyizoxazolu, 577 mg (2,86 mmol) diizopropylazodikarboxylátu a 770 mg (2,94 mmol) trifenylfosfinu v 10 ml THF. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent EtOAc/izohexán (1 : 1)) sa získa 507 mg (61 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná tuhá látka.

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 307$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,47 (s, 3H), 3,97 (dd, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,47-4,62 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 8,14 (d, 1H).

Príklad 43

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-metylsulfinylfenyl)oxazolidin-
-2-ón

282 mg (70 %, 1,14 mmol) kyseliny 3-chlórperoxybenzoovej sa pridá pri teplote $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ k roztoku 340 mg (1,11 mmol) zlúčeniny z príkladu 42 v 10 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 3 hodín, potom sa zriedi 10 ml dichlórmetánu, premyje sa vodným roztokom hydrogensiričitanu sodného, nasýteným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa a získa sa bezfarebný olej. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 5 % MeOH/dichlórmetán) sa získa 275 mg (77 %) zlúčeniny z príkladu 43 a 31 mg zlúčeniny z príkladu 44, obe zlúčeniny ako bezfarebná tuhá látka.

Príklad 43:

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 323$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,73$ (s, 3H), 4,06 (dd, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,50-4,65 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,15 (d, 1H).

Príklad 44:

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 339$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,14$ (s, 3H), 3,98 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 4,43-4,54 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,66 (d, 1H).

Príklad 45

5(R)-Izoxazol-5-yloxymetyl-3-(4-{1-[2(R,S)-hydroxy-3-(1-imidazolyl)-propanoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl}-3,5-difluórfenyl)-oxazolidin-2-ón

200 mg (0,45 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 19 a 34 mg (0,50 mmol) 1H-imidazolu v 2 ml 2-propanolu sa zohrieva počas 8 hodín na teplotu varu a vzniknutý roztok sa ochladí na

teplotu miestnosti a prečistí sa flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 10 % MeOH/dichlórmetán), čím sa získa 83 mg (36 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná tuhá látka.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,25-2,50 (m, 2H), 3,55-3,83 (m, 2H), 3,95 (dd, 1H), 4,00-4,40 (m, 5H), 4,44-4,56 (m, 2H), 4,56-4,68 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 5,65 a 5,75 (2d, 1H), 5,87 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,58 (m, 1H), 8,68 (d, 1H).

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 516$.

Príklad 46

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-{1-[2(R,S)-hydroxy-3-(1,2,4-triazol-1-yl)propanoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl}-3,5-difluórfenyl)oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 45, pričom sa použije 200 mg (0,45 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 19 a 35 mg (0,50 mmol) 1H-1,2,4-triazolu v 2 ml 2-propanolu. Prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 10 % MeOH/dichlórmetán) sa získa 84 mg (36 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná tuhá látka.

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 517$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,25-2,50 (m, 2H), 3,55-3,85 (m, 2H), 3,95 (dd, 1H), 4,00-4,40 (m, 5H), 4,40-4,55 (m, 2H), 4,68-4,82 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 5,77 a 5,81 (2d, 1H), 5,90 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,68 (d, 1H).

Príklad 47

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S)-acetoxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

126 mg (0,84 mmol) (*S*)-2-acetoxypionylchloridu sa pridá po kvapkách pri teplote miestnosti k miešanej suspenzii 300 mg (0,76 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 11 a 210 mg (1,63 mmol) *N,N*-diizopropyletylamínu v 10 ml dichlórmétanu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti a prečistením flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 2,5 % MeOH/dichlórmétán) sa získa 322 mg (90 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná tuhá látka.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 474$.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,48$ a $1,51$ (2s, 3H), $2,14$ (s, 3H), $2,50$ – $2,74$ (m, 2H), $3,68$ a $3,96$ (2m, 3H), $4,05$ – $4,36$ (m, 3H), $4,47$ – $4,62$ (m, 2H), $5,04$ (m, 1H), $5,35$ – $5,55$ (m, 1H), $5,97$ (m, 1H), $6,00$ (d, 1H), $7,20$ – $7,30$ (m, 2H), $7,45$ (d, 1H), $8,15$ (d, 1H).

Príklad 48

5(*R*)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(*S*)-hydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

200 mg zlúčeniny z príkladu 47 v 10 ml nasýteného roztoku amoniaku v MeOH sa mieša pri teplote miestnosti počas 18 hodín a potom sa ochladí v ľadovej vode a bezfarebná tuhá látka sa odfiltruje. Premytím s ľadovým metanolom a dietyléterom sa získa 156 mg (86 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 432$.

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1,23$ a $1,25$ (2s, 3H), $2,33$ – $2,50$ (m, 2H), $3,52$ – $3,85$ (m, 2H), $3,93$ (dd, 1H), $4,02$ – $4,38$ (m, 5H), $4,40$ – $4,60$ (m, 2H), $4,85$ – $5,00$ (m, 1H), $5,11$ (m, 1H), $6,03$ (m, 1H), $6,38$ (d, 1H), $7,33$ (dd, 1H), $7,41$ (t, 1H), $7,52$ (dd, 1H), $8,68$ (d, 1H).

Príklad 49

5(*R*)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-acetoxiacetyl-1,2,5,6-tetra-

hydropyrid-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 6, pričom sa použije 300 mg (0,76 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 11, 114 mg (0,83 mmol) acetoxyacetylchloridu, 88 mg (0,87 mmol) trietylaminu a 25 mg 4-(dimetylamino)pyridínu v 10 ml dichlórmetánu. Prečistením flash chromatografiou (kolóna bond elut, 10 g silikagélu, eluent 1-2 % MeOH/dichlórmetán) sa získa 230 mg (66 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná tuhá látka.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 460$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,20$ (s, 3H), 2,50-2,66 (m, 2H), 3,60 a 3,83 (2t, 2H), 3,96 (dd, 1H), 4,10 a 4,24 (2m, 2H), 4,15 (t, 1H), 4,50-4,64 (m, 2H), 4,77 a 4,81 (2s, 2H), 5,04 (m, 1H), 5,90-6,00 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Príklad 50

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-hydroxyacetyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy príkladu 48, pričom sa použije 170 mg (0,37 mmol) zlúčeniny z príkladu 49 v 10 ml nasýteného roztoku amoniaku v MeOH, a získa sa 121 mg (79 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako bezfarebná tuhá látka.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 418$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,52$ -2,62 (m, 2H), 3,48 a 3,65 (2t, 2H), 3,87 a 3,95 (t a m, 3H), 4,22 (dd, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,48-4,62 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 5,92 a 6,00 (2m, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Príklad 51

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-{1-[2(S)-hydroxy-3-(3-pyridin-

-1-iummetylbenzoyloxy)propanoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl}-
-3-fluórfenyl)oxazolidin-2-ón

0,40 g (0,89 mmol) zlúčeniny z príkladu 12 sa suspenduje v 20 ml dichlórmétanu a pridá sa 0,07 g (0,89 mmol) pyridínu a 0,2 g 4-dimetylaminopyridínu. Potom sa pridá po kvapkách 3-chlórbenzoylchlorid a reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 2 hodín. Vzniknutý roztok sa premyje vodou, vysuší sa nad MgSO_4 a prečistí sa flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 5-10 % MeOH v CH_2Cl_2) a po triturácii dietyléterom sa získa 0,30 g (42 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako svetložltá tuhá látka.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,43 (čiastočne nejasné DMSO, 2H), 3,64-4,52 (m, 10H), 4,74 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,98 (m, 3H), 6,37 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,46-7,63 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,54-8,65 (m, 2H), 8,68 (m, 1H), 9,26 (m, 2H).

MS: $\text{ESP}^- (\text{M}+\text{H})^+ = 643$.

Príklad 52

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-{1-[2(S)-hydroxy-3-(3-chlórmetylbenzoyloxy)propanoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl}-3-fluórfenyl)oxazolidin-2-ón

0,50 g (1,12 M) zlúčeniny z príkladu 12 sa suspenduje v 20 ml dichlórmétanu a pridá sa 0,11 g (0,16 mmol) trietylaminu. Potom sa pridá po kvapkách 3-chlórbenzoylchlorid a reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 2 hodín. Vzniknutý roztok sa premyje vodou, vysuší sa nad MgSO_4 a prečistí sa flash chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 4-5 % MeOH v CH_2Cl_2) a po triturácii dietyléterom a izohexánom sa získa 0,46 g (69 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako svetložltá tuhá látka, obsahujúca určité množstvo disubstituovaného derivátu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,45 (čiastočne nejasné DMSO, 2H),

3,65-3,98 (m, 3H), 3,98-4,25 (m, 2H), 4,31-4,55 (m, 4H), 4,70-4,87 (m, 4H), 5,07 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 7,28-7,46 (m, 2H), 7,46-7,59 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,87-8,12 (m, 2H), 8,72 (m, 1H).

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 600$.

Príklad 53

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-{1-[2(S)-hydroxy-3-(3-morfolino-metylbenzoyloxy)propanoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl}-3-fluórfenyl)oxazolidin-2-ón

0,10 g (0,17 mmol) zlúčeniny z príkladu 52 sa mieša v 3 ml DMF a pridá sa cca 10 mg jodidu sodného a 0,07 g (0,67 mmol) morfolínu a reakčná zmes sa zahrieva na teplotu 50 °C počas 5 hodín. DMF sa odstráni odparením a zvyšok sa prevedie do dichlórmetánu, premyje sa vodou, vysuší sa nad MgSO_4 a prečistí sa chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 5-10 % MeOH v CH_2Cl_2) a po triturácii dietyléterom a izohexánom sa získa 65 mg (6 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako takmer biela tuhá látka.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,27$ (m, 4H), 2,41 (čiastočne nejasné prítomnosťou DMSO, 2H), 3,40-3,59 (m, 6H), 3,63-3,98 (m, 3H), 3,98-4,57 (m, 7H), 4,74 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 7,28-7,64 (m, 5H), 7,88 (m, 2H), 8,72 (m, 1H).

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 651$.

Príklad 54

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-{2(S)-hydroxy-3-[3-(4-metyl-piperazinometyl)benzoyloxy]propanoyl}-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 53, pričom sa použije 0,10 g (0,17 mmol) zlúčeniny z príkladu 52, cca 10 mg jodidu sodného a 0,07 g (0,67 mmol) N-metylpiperazi-

nu. Prečistením chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 5-10 % MeOH v CH₂Cl₂-10 % MeOH a 1 % amoniak v CH₂Cl₂) sa po triturácii izohexánom získa 55 mg (50 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako biela tuhá látka.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,44 (čiastočne nejasné prítomnosťou DMSO, 5H), 2,62 (m, 4H), 3,21-3,35 (čiastočne nejasné vodou, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,65-3,84 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,08-4,25 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,45 (m, 4H), 4,75 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 6,02 (široký s, 1H), 6,36 (m, 1H), 7,38-7,60 (m, 5H), 7,88 (m, 2H), 8,68 (m, 1H).

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 664.

Príklad 55

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-{1-[2(S)-hydroxy-3-(3-di-*n*-butyl aminometylbenzoyloxy)propanoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl}-3-fluórfenyl)oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 53, pričom sa použije 0,10 g (0,17 mmol) zlúčeniny z príkladu 52, cca 10 mg jodidu sodného a 0,07 g (0,67 mmol) di-*n*-butylamínu. Prečistením chromatografiou (silikagél Merck 9385, eluent 5-10 % MeOH v CH₂Cl₂-10 % MeOH a 1 % amoniak v CH₂Cl₂) sa po triturácii izohexánom získa 54 mg (47 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako biela tuhá látka.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,71-0,89 (m, 6H), 1,13-1,43 (m, 8H), 2,31 (čiastočne nejasné DMSO, 6H), 3,33 (čiastočne nejasné vodou, 2H), 3,42-3,59 (m, 2H), 3,67-3,97 (m, 3H), 3,97-4,56 (m, 5H), 4,74 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 6,03 (široký s, 1H), 6,38 (m, 1H), 7,28-7,63 (m, 5H), 7,87 (m, 2H), 8,69 (m, 1H).

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 693.

Príklad 56

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-*n*-propyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyrid-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón

500 mg (1,26 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 11 sa mieša v 10 ml MeOH a pridá sa cca 0,5 ml ľadovej kyseliny octovej na úpravu pH na 4. Potom sa pridá po kvapkách 80,7 mg (1,39 mmol) propanalu a reakčná zmes sa mieša počas 40 minút. K miešanému roztoku sa pridá po častiach 83,4 mg (1,33 mmol) kyanoborohydridu sodného. Reakčná zmes sa mieša počas ďalších 30 minút pri teplote miestnosti. Potom sa reakcia rozloží 10 % NaOAc a extrahuje sa dichlórmetánom a spojené organické fázy sa vysušia nad MgSO₄ a odparia sa pri zníženom tlaku. Vzniknutý hnedý olej sa tritureuje éterom a získa sa 300,6 mg (59 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako oranžová tuhá látka.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 402.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,85 (t, 3H), 1,46 (m, 2H), 2,32 (t, 1H), 2,40 (široký s, 2H), 2,57 (t, 2H), 3,04 (d, 2H), 3,93 (dd, 1H), 4,19 (t, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 5,97 (široký s, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,29-7,40 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H).

Príklad 57

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2-hydroxyetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

K miešanému čiastočnému roztoku 318 mg (0,80 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 11 a 169 mg (2,01 mmol) NaHCO₃ v 5 ml etanolu sa pridá v atmosfére dusíka po kvapkách 151 mg (1,21 mmol) 2-brómetanolu. Reakčná zmes sa potom zohrieva pri spätnom toku počas 20 hodín. Pridá sa 200 ml vody a reakčná zmes sa extrahuje EtOAc a spojené organické fázy sa premyjú nasýteným NaCl a vysušia sa nad MgSO₄ a odparia sa pri zníženom tlaku. Vzniknutý žltý olej sa tritureuje éterom a získa sa 163 mg (50 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako žltá tuhá látka.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,40 (široký s, 2H), 2,49 (nejasné

prítomnosťou DMSO, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,09 (d, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,91 (dd, 1H), 4,19 (t, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 5,96 (široký s, 1H), 6,37 (d, 2H), 7,25-7,38 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 8,68 (d, 2H).

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 404$.

Príklad 58

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2-acetoxyetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 103 mg (0,26 mmol) zlúčeniny z príkladu 57 a 77,4 mg (0,77 mmol) trietylamínu v 10 ml dichlórmétanu sa pridá pri teplote 0 °C a v atmosfére dusíka po kvapkách 60,2 mg (0,77 mmol) acetylchloridu. Reakčná zmes sa potom nechá zohriať na teplotu miestnosti a mieša sa počas 1 hodiny. Pridá sa voda, organická fáza sa oddelí a premyje sa nasýteným NaCl, vysuší sa nad MgSO_4 a odparí sa pri zníženom tlaku. Získa sa 110 mg (97 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako číry oranžová sklovitá látka.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 446$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,09$ (s, 3H), 2,50 (široký s, 2H), 2,74 (m, 4H), 3,20 (široký s, 2H), 3,99 (m, 1H), 4,19-4,29 (m, 3H), 4,53 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 6,04 (široký s, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,34-7,49 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H).

Príklad 59

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxan-5-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

K miešanému čiastočnému roztoku 600 mg (1,52 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 11 v 15 ml MeOH sa pri teplote 0 °C pridá po kvapkách 218 mg (1,67 mmol) 2,2-dimetyl-1,3-dioxan-5-ónu. Reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti a mieša sa počas 40 minút. Potom sa pridá po častiach 100,4 mg (1,60 mmol) kyanoborohydridu sodného a reakčná zmes sa mieša po-

čas ďalších 48 hodín. Reakcia sa rozloží 10 % NaOAc a extrahuje sa dichlórmetánom a spojené organické fázy sa vysušia nad MgSO_4 a odparia sa pri zníženom tlaku. Reakčná zmes sa prečistí MPLC (silikagél Merck 9385, eluent 5 % MeOH v dichlórmetáne). Rozpúšťadlo sa odstráni a získa sa oranžový olej, ktorý sa tritureuje éterom a získa sa 295 mg (41 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako oranžová tuhá látka.

MS: $\text{ESP}^- (\text{M}+\text{H})^+ = 474$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,29$ (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 2,39 (široký s, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 3,22 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 4,20 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 5,95 (široký s, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,29–7,40 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H).

Príklad 60

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(1-hydroxymetyl-2-hydroxy-etyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 203 mg (0,43 mmol) zlúčeniny z príkladu 59 v 15 ml THF sa pridá 10 ml 1N HCl. Reakčná zmes sa mieša pri okolitej teplote počas 18 hodín. Reakčná zmes sa zalkalizuje roztokom amoniaku, až kým sa nedosiahne pH 12. Reakčná zmes sa extrahuje EtOAc a spojené organické fázy sa premyjú nasýteným NaCl a potom sa vysušia nad MgSO_4 a odparia sa pri zníženom tlaku. Vzniknutý žltý olej sa tritureuje éterom a získa sa 167 mg (90 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako svetložltá tuhá látka.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M}+\text{H})^+ = 434$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,39$ (široký s, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 3,38 (d, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,91 (dd, 1H), 4,20 (t, 1H), 4,30 (široký s, 2H), 4,48 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 5,96 (široký s, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,27–7,38 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H).

Referenčný príklad 33

3,5-Difluór-4-(1-metyl-4-hydroxyhexahydropyrid-4-yl)anilín

K miešanému roztoku 7,0 g (54 mmol) 3,5-difluóranilínu v 250 ml THF ochladenému na teplotu -74°C sa v atmosfére dusíka v priebehu 10 minút po kvapkách pridá 78,6 ml (1,45M v hexánoch, 0,114 mol) *n*-BuLi. Reakčná zmes sa mieša pri teplote -74°C počas 30 minút. Potom sa v priebehu 10 minút po kvapkách pridá 12,4 g (0,114 mol) chlórtrimetylsilánu v 100 ml bezvodého THF. Roztok sa nechá zohriať na teplotu miestnosti a potom sa mieša počas 40 minút. Reakčná zmes sa opäť ochladí na teplotu -74°C a v priebehu 10 minút sa po kvapkách pridá 43,0 ml (1,45M v hexánoch, 62,4 mmol) *n*-BuLi. Mieša sa počas ďalších 3,5 hodiny pri teplote -74°C a počas 10 minút sa po kvapkách pridá 7,90 g (70,5 mmol) *N*-metyl-4-piperidónu v 50 ml bezvodého THF. Reakčná zmes sa nechá cez víkend zohriať na teplotu okolia. Reakčná zmes sa okyslí na pH < 1 a extrahuje sa dietyléterom. Vodná fáza sa oddelí a spracuje sa 40 % NaOH na pH 12 a potom sa extrahuje dietyléterom a spojené organické fázy sa premyjú nasýteným NaCl a vysušia sa nad MgSO_4 a odparia sa pri zníženom tlaku. Vzniknutý hnedý olej sa trituruje cyklohexánom a získa sa 9,30 g (71 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako žltá tuhá látka.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,87–2,05 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,25–2,42 (m, 4H), 4,70 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 6,37 (dd, 2H).

MS: ESP^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 243; ESP^- ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ = 241.

Referenčný príklad 34

3,5-Difluór-4-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)anilín

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v referenčnom príklade 2, pričom sa použije 9,0 g (37 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 33 a 35 ml koncentrovanej kyseliny sírovej. Výťažok 8,20 g (98 %).

MS: ESP^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 225.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,25 (s, 5H), 2,50 (čiastočne nejasné prítomnosťou DMSO, 2H), 2,93 (m, 2H), 5,60 (široký s, 1H), 5,66 (s, 2H), 6,15 (dd, 2H).

Referenčný príklad 35

N-Benzoyloxykarbonyl-3,5-difluór-4-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyrid-4-yl)anilín

K miešanému roztoku 8,20 g (35,7 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 34 v 250 ml dichlórmetánu a 4,00 ml (49,4 mmol) pyridínu sa pri teplote $-10\text{ }^\circ\text{C}$ v atmosfére dusíka po kvapkách pridá 7,49 g (43,9 mmol) benzylchloroformiátu v dichlórmetáne. Reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti a mieša sa počas 2 hodín. Pridá sa voda a ľad a organická fáza sa oddelí, premyje sa nasýteným NaCl, vysuší sa nad MgSO_4 a odparí sa pri zníženom tlaku. Vzniknutý hnedý olej sa prečistí MPLC (silikagél Merck 9385, eluent 4-8 % MeOH v dichlórmetáne). Rozpúšťadlo sa odstráni a získa sa žltý olej, ktorý sa tritureuje cyklohexánom a získa sa 7,60 g (58 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako svetložltá tuhá látka.

MS: ESP^+ $(\text{M}+\text{H})^+ = 359$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,29 (m, 5H), 2,54 (čiastočne nejasné prítomnosťou DMSO, 2H), 2,90 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,73 (široký s, 1H), 7,15 (dd, 2H), 7,31-7,44 (m, 5H), 10,18 (s, 1H).

Referenčný príklad 35A

5(R)-Hydroxymetyl-3-[4-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 7,25 g (20,3 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 35 v 100 ml bezvodého THF ochladenému na teplotu $-74\text{ }^\circ\text{C}$ sa v atmosfére dusíka v priebehu 10 minút po kvapkách pridá 14,9 ml (1,45M v hexánoch, 21,7 mmol) $n\text{-BuLi}$. Reakčná zmes sa mieša pri teplote $-74\text{ }^\circ\text{C}$ počas 30 minút. Potom sa naraz pridá

3,18 g (22,1 mmol) (R)-glycidylbutyrátu a reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti a mieša sa cez noc. Pridá sa 10 ml MeOH a reakčná zmes sa mieša počas 10 minút. Pridá sa 150 ml vody a reakčná zmes sa extrahuje EtOAc a spojené organické fázy sa premyjú NaCl a vysušia sa nad MgSO₄ a odparia sa pri zníženom tlaku. Vzniknutý olej sa tritureuje éterom a získa sa 4,51 g (69 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako svetložltá tuhá látka.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,25 (s, 3H), 2,31 (široký s, 2H), 2,53 (čiastočne nejasné prítomnosťou DMSO, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,71 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 5,78 (široký s, 1H), 7,32 (dd, 2H).

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 325.

Tu nie je žiadny príklad 61.

Príklad 62

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón

1,0 g (3,10 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 35A, 0,39 g (4,59 mmol) 3-hydroxyizoxazolu, 1,21 g (4,63 mmol) trifenylfosfínu a 1,17 g (4,64 mmol) diizopropylazodikarboxylátu v 60 ml bezvodého THF reaguje, pričom sa použije všeobecná metóda uvedená v príklade 1. Výsledný produkt sa prečistí MPLC (silikagél Merck 9385, eluent 5 % MeOH v dichlórmetáne). Rozpúšťadlo sa odstráni a získa sa 0,93 g (77 %) číreho oranžového skla.

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 392.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,25 (s, 3H), 2,30 (široký s, 2H), 2,54 (čiastočne nejasné prítomnosťou DMSO, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 4,19 (t, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,09 (m, 1H), 5,78 (široký s, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,31 (dd, 2H), 8,68 (d, 1H).

Príklad 63

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S)-hydroxy-3-acetamido-propanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

K roztoku 500 mg (1,25 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 11 v 25 ml bezvodého DMF miešanom pri teplote miestnosti sa postupne pridá 220 μ l (2,0 mmol) N-metylmorfolínu, 220 mg (1,5 mmol) N-acetyl-L-izoserínu, 213 mg (1,5 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu a 287 mg (1,5 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etylkarbodiimidu a zmes sa mieša počas 18 hodín. DMF sa odstráni odparením vo vysokom vákuu a zvyšok sa prečistí MPLC (silikagél Merck 9385, eluent 5 % MeOH/CH₂Cl₂) a po triturácii dietyléterom sa získa 430 mg (70 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako biela tuhá látka.

MS: ES⁺ (M+H)⁺ = 489.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 1,78 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,08 (dd, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 5,18 (t, 1H), 6,00 (br s, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,28-7,41 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,65 (d, 1H).

Referenčný príklad 36

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S)-terc-butoxykarbonyl-amino-3-hydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

Pripraví sa použitím metódy uvedenej v príklade 63, pričom sa použijú nasledovné množstvá reakčných zložiek: 1,00 g (2,5 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 11, 50 ml DMF, 440 μ l (4,0 mmol) N-metylmorfolínu, 616 mg (3,0 mmol) N-BOC-L-serínu, 425 mg (3,0 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu, 575 mg (3,0 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etylkarbodiimidu. Získa sa 1,2 g (96 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako biela pena.

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 1,37 (s, 9H), 2,40 (m, čiastočne nejasné, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,93 (dd, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,46 (m, 3H), 4,81 (t, 1H), 5,08 (m, 1H), 6,02 (br s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 8,69 (d, 1H).

MS: ES^+ (M+H) $^+$ = 547.

Referenčný príklad 37

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S)-amino-3-hydroxypropionyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

2 ml TFA sa pridajú k 250 mg (0,46 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 36, pričom dochádza k vývoju plynu, a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 5 minút, pričom vznikne žltý roztok. Nadbytok TFA sa odstráni odparením a po triturácii dietyléterom sa získa 230 mg (89 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako žltá tuhá látka.

MS: ES^+ (M+H) $^+$ = 447.

Príklad 64

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S)-acetamido-3-hydroxypropionyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 168 mg (0,3 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 37 a 202 mg (2,4 mmol) hydrogenuhličitanu sodného v 10 ml zmesi acetónu a vody (1 : 1) ochladenom na teplotu 0 °C sa v atmosfére dusíka pridá po kvapkách 70,6 mg (0,90 mmol) acetylchloridu v 1,0 ml acetónu a zmes sa mieša počas 5 hodín. Acetón sa odstráni odparením, pridá sa voda a 1N HCl na dosiahnutie pH 5 a zmes sa extrahuje CH_2Cl_2 (trikrát), organická fáza sa oddelí a získa sa 30 mg (20 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako biela tuhá látka. Potom sa uskutoční MPLC (silikagél Merck 9385, eluent 10 % MeOH/ CH_2Cl_2) a triturácia dietyléterom.

MS: $(M+H)^+ = 489$.

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: (300 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 1,84 (s, 3H), 2,47 (d, čiastočne nejasné, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,96 (t, 1H), 4,10-4,30 (m, 3H), 4,50 (m, 2H), 4,88 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 6,03 (br s, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 8,07 (t, 1H), 8,70 (d, 1H).

Příklad 65

3-[4-(3-Hydroxy-1-azetidiny)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yl-oxymetyl)oxazolidin-2-ón

230 mg (0,5 mmol) 3-[4-(3-*terc*-butyldimetylsilyloxy-1-azetidiny)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón sa rozpustí v 10 ml tetrahydrofuránu a zmes sa ochladí na teplotu 0 °C. Potom sa pridá 1 ml roztoku tetra-*n*-butylamónium-fluoridu (1M, 1 mmol) a zmes sa nechá zahriať na okolitú teplotu. Pridajú sa 2 ml vody a zmes sa odparí dosucha. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond E-lut®, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou 0 až 2,5 % MeOF v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparia sa a znovu sa rozpustia v EtOAc a pridaním izohexánu sa vy-zráža 96 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 350 (MH^+) pre $C_{16}H_{16}FN_3O_5$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,52 (t, 2H), 3,83 (dd, 1H), 4,09 (m, prekrytie, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,51 (kvintet, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,53 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,56 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H).

Medziprodukt pre túto zlúčeninu sa pripraví nasledovne:

3-[4-(3-*terc*-Butyldimetylsilyloxy-1-azetidiny)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

2,47 g (6,25 mmol) 3-[4-(3-*terc*-butyldimetylsilyloxy-1-aze-

tidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu (WO 96/13502), 580 mg (6,86 mmol) 3-hydroxyizoxazolu a 1,58 g (7,8 mmol) tributylfosfinu sa rozpustí miešaním v atmosfére dusíka v 100 ml suchého tetrahydrofuránu. Zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli a v priebehu 10 minút sa po kvapkách pridá 1,96 g (7,8 mmol) 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidínu. Roztok sa mieša počas 18 hodín a teplota sa nechá zvýšiť na teplotu okolia. Redukovaná azozlúčenina sa odfiltruje, roztok sa odparí dosucha a zvyšok sa tritureuje éterom. Zvyšok sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli, pričom sa eluuje gradientom 50 až 75 % EtOAc v izohexáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparením sa získa 1,31 g oleja.

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,00 (s, 6H), 0,79 (s, 9H), 3,47 (t, 2H), 3,77 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,11 (t, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,65 (kvintet, 1H), 4,95 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,53 (t, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 8,61 (d, 1H).

Príklad 66

3-[4-(3-Oxo-1-azetidiny)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxy-metyl)oxazolidin-2-ón

349 mg (1 mmol) 3-[4-(3-hydroxy-1-azetidiny)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa rozpustí pod dusíkom v 5 ml suchého DMSO a pôsobí sa naň 502 mg (3,15 mmol) komplexu pyridín-oxid sírový v 5 ml suchého DMSO v priebehu 10 minút. Roztok sa mieša počas 3 hodín, vyleje sa do 100 ml vody a extrahuje sa EtOAc (3 x 50 ml). Organické extrakty sa premyjú 3 x 50 ml vody, 50 ml nasýtenej soľanky a vysušia sa (síran horečnatý). Zvyšok sa prečistí chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 5 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja, odparia sa a zvyšok sa tritureuje dietyléterom a získa sa 227 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 348 (MH^+) pre $C_{16}H_{14}FN_3O_5$; 380 ($MH^+ + MeOH$) pre $C_{17}H_{18}FN_3O_6$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,89 (dd, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,76 (s, 4H), 5,04 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Príklad 67

3-[4-(4-*terc*-Butoxykarbonylpiperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-
-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

10 g (25,3 mmol) 3-[4-(4-*terc*-butoxykarbonylpiperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu (WO 93/23384), 2,58 g (30 mmol) 3-hydroxyizoxazolu a 9,95 g (37,8 mmol) trifenyľfosfinu sa rozpustí v 300 ml bezvodého tetrahydrofuránu a zmes sa ochladí v atmosfére dusíka na teplotu 4 °C. Potom sa v priebehu 10 minút po kvapkách pridá 6,04 g (30 mmol) diizopropylazodikarboxylátu a v miešaní pri tejto teplote sa pokračuje počas 2 hodín. Zmes sa odparí dosucha a zvyšok sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli, pričom sa eluuje 50 % EtOAc v izohexáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparením sa získa 10,2 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 463 (M+H)⁺ pre $C_{22}H_{27}FN_4O_5$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,39 (s, 9H), 2,91 (t, 4H), 3,45 (t, 4H), 3,87 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,44 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H).

Príklad 68

3-[4-(Piperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)
-oxazolidin-2-ón dihydrochlorid

10,24 g (22 mmol) 3-[4-(4-*terc*-butoxykarbonylpiperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa suspenduje v 150 ml etanolu a pri teplote 0 °C sa pridá roztok chlorovodíka (5M) v etanole. Vznikne kompletný roztok, ktorý sa nechá stáť počas 18 hodín pri teplote okolia a produkt sa vyžráža. Po zriedení 200 ml dietyléteru sa produkt s hmotnosťou

8,91 g odfiltruje.

Mikroanalýza: nájdené C, 46,9, H, 4,8, N, 12,2 %;
 $C_{17}H_{19}FN_4O_4 \cdot 2HCl$; vypočítané C, 46,9, H, 4,6, N, 12,9 %.

MS (ESP): 363 (M+H)⁺ pre $C_{17}H_{19}FN_4O_4$.

MR (DMSO- d_6) δ : 3,19 (s, 8H), 3,87 (dd, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,47 (br s, 2H).

Príklad 69

3-{4-[4-(2(R),3-Dihydroxypropanoyl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

Roztok 162 mg (1,1 mmol) kyseliny 2,2-dimetyl-1,3-dioxolán-4(R)-karboxylovej v 20 ml dichlórmetánu sa ochladí za miešania na teplotu 4 °C a postupne sa naň pôsobí 227 mg (1,1 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu a 147 mg (1,1 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu a zmes sa mieša pri tejto teplote počas 1 hodiny. Potom sa pridá 129 mg (1 mmol) N,N-diizopropyletylamínu a následne 399 mg (0,92 mmol) dihydrochloridu 3-[4-(piperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu. Zmes sa mieša počas 2 hodín a teplota sa nechá zvýšiť na teplotu miestnosti. Tuhá látka sa odfiltruje a organický roztok sa premyje 2 x 20 ml vody, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa dosucha. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut[®], pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 10 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja, odparia sa a získa sa 82 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 451 (M+H)⁺ pre $C_{20}H_{23}FN_4O_7$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,93 (br m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,66 (br m, 4H), 3,88 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,92 (d, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Príklad 70

3-(4-[4-(2(S),3-Dihydroxypropanoyl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl)-5(R)-(izoxazol-3-yloxyetyl)oxazolidin-2-ón

Použitím rovnakého postupu a rovnakého meradla ako v príklade 69, pričom sa však vychádza z kyseliny 2,2-dimetyl-1,3-dioxolán-4(S)-karboxylovej, sa získa 75 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 451 (M+H)⁺ pre C₂₀H₂₃FN₄O₇.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,93 (br m, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,65 (br m, 4H), 3,87 (dd, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,67 (t, 1H), 4,92 (d, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Príklad 71

3-(4-(4-[2-(2-Metoxyetoxy)etoxylacetyl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl)-5(R)-(izoxazol-3-yloxyetyl)oxazolidin-2-ón

K roztoku 399 mg (0,92 mmol) dihydrochloridu 3-[4-(piperazin-1-yl)3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxyetyl)-oxazolidin-2-ónu v 10 ml pyridínu sa pridá 0,31 ml (2,2 mmol) trietylamínu a 197 mg (1 mmol) 2-[2-(2-metoxyetoxy)etoxylacetylchloridu. Zmes sa mieša počas 18 hodín, odparí sa dosucha, zvyšok sa prečistí chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut¹, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 10 % MeOH v dichlórmétáne. Relevantné frakcie sa spoja, odparia sa a získa sa 95 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 523 (MH⁺) pre C₂₄H₁₃FN₄O₈.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,93 (br, m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,41 (t, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,54 (m, prekrytie, 8H), 3,87 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Príklad 72

3-{4-[4-(3-Hydroxy-2-hydroxymetylpropanoyl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

450 mg (0,82 mmol) 3-{4-[4-(2-fenyl-1,3-dioxan-5-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)-oxazolidin-2-ónu sa rozpustí v 10 ml zmesi kyseliny octovej a vody (4 : 1) a mieša sa pri teplote miestnosti počas 18 hodín. Po odparení dosucha sa zvyšok azeotropicky destiluje s 15 ml toluénu a zvyšná guma sa prečistí chromatografiou na 20 g stípci silikagélú Mega Bond Elut®, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 5 do 10 % MeOH v dichlórmétáne. Relevantné frakcie sa spoja, odparia sa a získa sa 237 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 465 (MH⁺) pre C₂₁H₂₅FN₄O₇.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,94 (br d, 4H), 3,05 (kvintet, 1H), 3,47 (m, 4H), 3,65 (br d, 4H), 3,87 (dd, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,56 (t, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Medziprodukt pre túto zlúčeninu sa pripraví nasledovne:

3-{4-[4-(2-Fenyl-1,3-dioxan-5-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 478 mg (2,3 mmol) kyseliny 2-fenyl-1,3-dioxan-5-ylkarboxylovej a 291 mg (2,5 mmol) N-hydroxysukcínimidu v 25 ml bezvodého dichlórmétánu sa pri teplote 0 °C pridá 522 mg (2,5 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote 0 °C, pridá sa 623 mg (4,8 mmol) N,N-diizopropyletylamínu a potom po častiach v priebehu 5 minút 1 g (2,3 mmol) dihydrochloridu 3-[4-(piperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu. Teplota sa nechá zvýšiť na teplotu okolia a v miešaní sa pokračuje počas 3 hodín. Tuhá látka sa odfiltruje, premyje sa 2 x 20 ml dichlórmétánu a spojené organické fázy sa odparia dosucha. Zvyšok sa prečistí

chromatografiou na 20 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut[®], pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 10 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparia sa a získa sa 890 mg požadovaného medziproduktu ako zmes *cis* a *trans* izomérov.

MS (ESP): 553 (MH⁺) pre C₂₈H₂₉FN₄O₇.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,93 (br d, 4H), 3,58 (br d, 4H), 3,78 (dd, 1H), 3,96-4,30 (m, prekrytie, 6H), 4,45 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 5,53 (2s, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,51 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H).

Príklad 73

3-[4-(4-Acetoxyacetylpiperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-
-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

1,29 g (3 mmol) dihydrochloridu 3-[4-(piperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa suspenduje pod dusíkom pri teplote okolia v 25 ml dichlórmetánu. Pridá sa 1,06 g (10,5 mmol) trietylamínu a po 15 minútach sa získa roztok. Zmes sa ochladí na teplotu 4 °C a po kvapkách sa pridá 410 mg (3 mmol) acetoxyacetylchloridu. Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 18 hodín, premyje sa 2 x 20 ml vody, 20 ml nasýtenej soľanky a vysuší sa nad síranom horečnatým. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na 20 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut[®], pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 5 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja, odparia sa a získa sa 1,16 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 463 (MH⁺) pre C₂₁H₂₃FN₄O₇.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,07 (s, 3H), 2,94 (br d, 4H), 3,53 (br d, 4H), 3,87 (dd, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H).

Príklad 74

3-[4-(4-Hydroxyacetylpiperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-
-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

0,93 g (2 mmol) 3-[4-(4-acetoxyacetylpiperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu a 417 mg (3 mmol) uhličitanu draselného sa mieša pri teplote okolia pod dusíkom v 20 ml MeOH počas 4 hodín. Zmes sa odparí dosucha, rozpustí sa v 80 ml dichlórmétanu, premyje sa 2 x 30 ml vody, 30 ml nasýtenej solanky a vysuší sa nad síranom horečnatým. Filtráciou a odparením sa získa 0,59 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 421 (MH^+) pre $C_{19}H_{21}FN_4O_6$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,93 (br d, 4H), 3,48 (br s, 2H), 3,60 (br s, 2H), 3,86 (dd, 1H), 4,11 (d, 2H), 4,15 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,58 (d, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H).

Príklad 75

3-[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yl-oxymetyl)oxazolidin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví použitím v podstate metódy uvedenej v príklade 73, pričom sa vychádza z 0,59 g (1,35 mmol) dihydrochloridu 3-[4-(piperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu a acetylchloridu. Prečistením chromatografiou, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 2,5 % MeOH v dichlórmétane, sa získa 142 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 405 (MH^+) pre $C_{19}H_{21}FN_4O_5$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,02 (s, 3H), 2,93 (br d, 4H), 3,55 (br d, 4H), 3,87 (dd, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H).

Príklad 76

3-{4-[4-((3*R*)-3-Hydroxy-4-trimetylamóniumbutanoyl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}-5(*R*)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón chlorid

200 mg (0,33 mmol) 3-{4-[4-((3*R*)-3-acetoxy-4-trimetylamóniumbutanoyl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}-5(*R*)-(izoxazol-3-yl-oxy-metyl)oxazolidin-2-ón chloridu a 67 mg (0,49 mmol) uhličitanu draselného sa mieša pri teplote okolia v atmosfére dusíka v 20 ml MeOH počas 5 hodín. Zmes sa odparí dosucha, tuhá látka sa tritureuje vodou, prefiltruje sa a premyje sa 20 ml vody a získa sa 137 mg požadovaného produktu.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,51 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,93 (br d, 4H), 3,14 (s, 9H), 3,61 (br s, 4H), 3,87 (dd, 1H), 4,17 (t, 1H), 4,47 (m, 3H), 5,05 (m, 1H), 5,74 (br, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H).

MS (ESP): 506 (M^+) pre $C_{24}H_{23}FN_5O_6$.

Medziprodukt pre túto zlúčeninu sa pripraví nasledovným spôsobom:

3-{4-[4-((3*R*)-3-Acetoxy-4-trimetylamóniumbutanoyl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}-5(*R*)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón chlorid

527 mg (2,2 mmol) kyseliny 3(*R*)-3-acetoxy-4-trimetylamóniumbutánovej (J. Org. Chem. 32, 3989 (1967)) sa mieša v 3 ml tionylchloridu pri teplote okolia počas 3 hodín a získa sa roztok. Nadbytok tionylchloridu sa odparí a zvyšok sa azeotropicky destiluje s toluénom a potom sa rozpustí v 10 ml bezvodého dichlórmetánu. Tento roztok sa pridá po kvapkách pri teplote 4 °C k roztoku 0,87 g (2 mmol) dihydrochloridu 3-[4-(piperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(*R*)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu a 404 mg (4 mmol) trietylamínu v 10 ml bezvodého dichlórmetánu. Zmes sa mieša počas 18 hodín pri teplote okolia a potom sa odparí dosucha. Zvyšok sa rozpustí v 20 ml soľanky a prečistí sa

chromatografiou na živicovej kolóne HP20SS, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 10 % acetonitrilu vo vode. Relevantné frakcie sa spoja, odparia sa dosucha, rozpustia sa v 50 ml deionizovanej vody a vymrazením sa získa 0,39 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 548 (M^+) pre $C_{26}H_{35}FN_5O_7$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,05 (s, 3H), 2,82 (d, 2H), 2,94 (br m, 4H), 3,12 (s, 9H), 3,55 (br m, 4H), 3,58-3,78 (prekrytie m, 2H), 3,87 (dd, 1H), 4,17 (t, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 5,49 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H).

Príklad 77

3-[4-(4-Metoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-
-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

866 mg (2 mmol) dihydrochloridu 3-[4-(piperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa suspenduje pod dusíkom pri teplote okolia v 40 ml dichlórmetánu. Pridá sa 707 mg (7 mmol) trietylamínu a potom 190 mg (2 mmol) metylchloroformiátu. Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 2 hodín, premyje sa 2 x 50 ml vody, 50 ml nasýtenej solanky a vysuší sa nad síranom horečnatým. Po filtrácii a odparení sa zvyšok tritureuje dietyléterom a získa sa 689 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 421 (MH^+) pre $C_{19}H_{21}FN_4O_6$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,93 (t, 4H), 3,52 (td, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,89 (dd, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Príklad 78

3-(4-{4-[3-(4-Imidazolyl)akryloyl]piperazin-1-yl}-3-fluórfenyl)-
-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

690 mg (5 mmol) kyseliny 3-(4-imidazolyl)akrylovej sa suspenduje pod dusíkom v 5 ml dichlórmetánu a pridá sa 10 ml tionylchloridu a jedna kvapka DMF. Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 18 hodín, nadbytok tionylchloridu sa odparí a zvyšok sa azeotropicky destiluje s 2 x 50 ml dichlórmetánu, ochladí sa na teplotu 4 °C a po kvapkách sa pridá roztok 866 mg (2 mmol) dihydrochloridu 3-[4-(piperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu a 2,02 g (20 mmol) trietylamínu v 25 ml bezvodého dichlórmetánu. Zmes sa mieša počas 18 hodín pri teplote okolia a nerozpustný materiál sa odfiltruje. Organická vrstva sa spracuje vodou (50 ml) a ďalšie nerozpustné materiály sa odstraňujú, premyje sa soľankou a vysuší sa nad síranom horečnatým. Po odparení dosucha sa zvyšok rozpustí v 5 ml etanolu a spracuje sa nadbytkom etanolu nasýteným chlorovodíkom, a vyzráža sa 122 mg požadovaného produktu vo forme hydrochloridu.

Mikroanalýza: nájdené C, 48,2, H, 5,0, N, 14,4 %; $C_{23}H_{23}FN_5O_5 \cdot 2HCl \cdot H_2O$; vypočítané C, 48,1, H, 4,7, N, 14,4 %.

MS (ESP): 483 (MH^+) pre $C_{23}H_{23}FN_5O_5$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,01 (br, 4H), 3,86 (komplex, zakryté H_2O , cca 5H), 4,16 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,20 (s, 1H).

Príklad 79

3-{4-[4-(4-Imidazolyloctyl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

Použitím postupu z príkladu 78, pričom sa však vychádza z 810 mg (5 mmol) hydrochloridu kyseliny 4-imidazolyloctovej, sa pripraví chlorid kyseliny, ktorý reaguje s piperazínom. Po 18 hodinách sa zmes zriedi 20 ml nasýteného roztoku uhličitanu sodného. Organická vrstva sa premyje 2 x 50 ml vody, potom 30 ml soľanky a vysuší sa nad síranom horečnatým. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na 40 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut[®], pričom

sa eluuje 10 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparia sa, zvyšok sa rozpustí v 5 ml etanolu a spracuje sa nadbytkom etanolu nasýteným chlorovodíkom, potom sa pridá nadbytok dietyléteru na vyzrážanie 124 mg požadovaného produktu vo forme hydrochloridu.

Mikroanalýza: nájdené C, 47,3, H, 5,1, N, 14,8 %; $C_{22}H_{23}FN_6O_5 \cdot 2HCl \cdot H_2O$; vypočítané C, 47,0, H, 4,8, N, 15,0 %.

MS (ESP): 471 (MH^+) pre $C_{22}H_{23}FN_6O_5$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,95 (br m, 2H), 3,03 (br m, 2H), 3,63 (br m, 2H), 3,68 (br m, 2H), 3,95 (s+m, prekryté H_2O , cca 3H), 4,17 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 14,38 (br, 2H).

Příklad 80

3-(4-{4-[3-(4-Imidazolyl)propanoyl]piperazin-1-yl}-3-fluórfenyl)-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

460 mg (0,63 mmol) 3-(4-{4-[3-(1-trifenylmetyl-4-imidazolyl)propanoyl]piperazin-1-yl}-3-fluórfenyl)-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa rozpustí v zmesi 20 ml etanolu a 10 ml MeOH, ochladí sa na teplotu 0 °C a spracuje sa 5 ml 3,8M roztoku chlorovodíka v etanole. Zmes sa mieša počas 48 hodín pri teplote okolia, pH sa upraví pomocou trietylaminu na 8 a zmes sa odparí dosucha. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut[®], pričom sa eluuje gradientom od 0 do 20 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparia sa a získa sa 60 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 485 (MH^+) pre $C_{23}H_{25}FN_6O_5$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,59 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,92 (br, 4H), 3,90 (dd, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H),

7,63 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 11,72 (br, 1H).

Medziprodukty pre túto zlúčeninu sa pripravlia nasledovne:

3-(4-{4-[3-(1-Trifenylmetyl-4-imidazolyl)propanoyl]piperazin-1-yl}-3-fluórfenyl)-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

420 mg kyseliny (1,1 mmol) 3-(1-trifenylmetyl-4-imidazolyl)propiónovej sa suspenduje v 10 ml dichlórmetánu pod dusíkom a postupne sa spracuje s 227 mg (1,1 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu a 149 mg (1,1 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu a zmes sa potom mieša pri teplote okolia počas 30 minút. K zmesi sa pridá roztok 435 mg (1 mmol) dihydrochloridu 3-[4-(piperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu a 258 mg (2 mmol) N,N-diizopropyletylamínu v 5 ml dichlórmetánu. Zmes sa mieša pri tejto teplote počas 18 hodín, tuhé látky sa odfiltrujú a organická fáza sa prečistí chromatografiou na 20 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut³, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 15 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a získa sa 460 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 727 (MH⁺) pre C₄₂H₃₉FN₆O₅.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,61 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,87 (br, 4H), 3,88 (dd, 1H), 4,17 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,06 (d, 6H), 7,21 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,36 (m, 9H), 7,52 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Kyselina 3-(1-trifenylmetyl-4-imidazolyl)propiónová

1,0 g (7,1 mmol) kyseliny 3-(4-imidazolyl)propiónovej sa suspenduje v zmesi 5 ml dichlórmetánu a 25 ml acetonitrilu. Pridá sa 781 mg (7,2 mmol) trimetylsilylchloridu a zmes sa zohrieva pri spatnom toku počas 4 hodín. Pridá sa 1 ml trietylamínu a v zohrievaní pri spatnom toku sa pokračuje počas 15 minút. Zmes sa ochladí, pridá sa 1 ml trietylamínu a následne 1,99 g (7,1 mmol) chlórtrifenylmetánu v 10 ml dichlórmetánu a zmes sa mieša pri teplote okolia počas 2 hodín. Pridá sa 20 ml MeOH, zmes sa mieša

počas 30 minút a odparí sa dosucha. K zvyšku sa pridá 50 ml vody a pH zmesi sa upraví pomocou trietylaminu na 8 až 8,5. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa dietyléterom a vysuší sa a získa sa 2,25 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 383 (MH^+) pre $C_{25}H_{22}N_2O_2$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,48 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,08 (d, 6H), 7,29 (s, 1H), 7,36 (m, 9H), 12,10 (br, 1H).

Príklad 81

3-[4-(4-Metánsulfonylpiperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

433 mg (1 mmol) dihydrochloridu 3-[4-(piperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu v 15 ml pyridínu a 15 ml dichlórmetánu sa spracuje 353 mg (3,5 mmol) trietylaminu a zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote okolia. Pridá sa 138 mg (1,2 mmol) metánsulfonylchloridu a zmes sa mieša počas 18 hodín. Zmes sa zriedi 50 ml dichlórmetánu, premyje sa 2 x 25 ml vody, 25 ml nasýtenej solanky a vysuší sa nad síranom horečnatým. Po odparení dosucha a azeotropickej destilácii s 10 ml toluénu sa zvyšok tritureje dietyléterom a získa sa 365 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 441 (MH^+) pre $C_{18}H_{21}FN_4O_6S$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,91 (s, 3H), 3,05 (br m, 4H), 3,26 (br m, 4H), 3,87 (dd, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,42 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H).

Príklad 82

3-[4-(4-Chlóracetylpiperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

114 mg (1 mmol) chlóracetylchloridu sa pridá pri teplote okolia k miešanému roztoku 435 mg (1 mmol) dihydrochloridu 3-[4-(piperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)-oxazolidin-2-ónu a 302 mg (3 mmol) trietylamínu v 10 ml dichlórmetánu. Po 10 minútach sa reakčná zmes prečistí chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut⁵, pričom sa eluuje dichlórmetánom. Relevantné frakcie sa spoja a odparia a získa sa 390 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 439 (MH⁺) pre C₁₉H₃₀ClFN₄O₅.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,93 (br m, 1H), 2,99 (br m, 2H), 3,59 (br m, 4H), 3,87 (dd, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H).

Príklad 83

3-[4-(4-Morfolinoacetyl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

Zopakuje sa príprava uvedená v príklade 82 do kroku tvorby chlóracetamidu. Zmes sa potom ochladí na teplotu 0 °C a pôsobí sa na ňu 262 mg (3 mmol) morfolínu a potom sa mieša počas 48 hodín a teplota zmesi sa nechá vystúpiť na okolitú teplotu. Reakčná zmes sa odparí dosucha a prečistí sa chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut, pričom sa eluuje gradientom od 0 do 10 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparia a po triturácii s dietyléterom sa získa 420 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 490 (MH⁺) pre C₂₃H₂₈FN₅O₆.

NMR (CDCl₃) δ: 2,52 (br m, 4H), 3,03 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,93 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,57 (dd, 1H), 5,01 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H).

Príklad 84

3-{4-[4-((2*S*,4*R*)-1-Acetyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylkarbonyl)-piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}-5(*R*)-(izoxazol-3-yloxymetyl)-oxazolidin-2-ón

Suspenzia 173 mg (1 mmol) kyseliny (2*S*,4*R*)-1-acetyl-4-hydroxy-2-pyrrolidínkarboxylovej v 10 ml dichlórmetánu a 2 ml DMF sa podrobí postupnému pôsobeniu 227 mg (1,1 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu a 149 mg (1,1 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu a zmes sa potom mieša pri teplote okolia počas 1 hodiny. Potom sa pridá roztok 435 mg (1 mmol) dihydrochloridu 3-[4-(piperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(*R*)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu a 258 mg (2 mmol) *N,N*-diizopropyletylamínu v 5 ml dichlórmetánu a zmes sa mieša počas 18 hodín. Tuhé látky sa odfiltrujú, organický roztok sa odparí dosucha a zvyšok sa prečistí chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 15 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparia a po triturácii dietyléterom sa získa 210 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 518 (MH^+) pre $C_{24}H_{28}FN_5O_7$.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2,08 (s, 3H), 2,16 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 3,05 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,62 (prekrytie m, 2H), 3,91 (dd prekrytie m, 4H), 4,13 (t, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,56 (dd, 1H), 4,66 (m, 1H), 5,01 (prekrytie m, 2H), 5,99 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H).

Príklad 85

3-{4-[4-((2*S*,4*R*)-1-Metyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylkarbonyl)-piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}-5(*R*)-(izoxazol-3-yloxymetyl)-oxazolidin-2-ón

Roztok 435 mg (1 mmol) dihydrochloridu 3-[4-(piperazin-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(*R*)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu

a 258 mg (2 mmol) N,N-diizopropyletylamínu v 2 ml DMF sa pridá pod dusíkom a pri teplote okolia k miešanému roztoku 145 mg (1 mmol) kyseliny (2S,4R)-1-metyl-4-hydroxy-2-pyrolidínkarboxylovej (Angewandte Chemie, 9, 1095 (1995)) a 380 mg (1 mmol) O-(7-azobenzonitril-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylurónium hexafluórfosfátu v 5 ml DMF. Pridá sa 387 mg (3 mmol) N,N-diizopropyletylamínu a zmes sa mieša pri teplote okolia počas 18 hodín. Po odparení dosucha sa zvyšok rozdelí medzi 5 ml vody a 10 ml dichlórmetánu. Separovaná organická vrstva sa odparí a zvyšok sa prečisti chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond E-lut[®], pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 10 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparia a získa sa 256 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 490 (MH⁺) pre C₂₃H₂₈FN₅O₆.

NMR (CDCl₃) δ: 1,96 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,38 (d, 3H), 3,02 (m, 4H), 3,33 (dd, 1H), 3,71 (prekrytie m, 5H), 3,89 (dd, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,53 (dd, 1H), 4,59 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H).

Príklad 86

3-[4-((3R)-3-Amino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

108 mg (0,23 mmol) 3-[4-((3R)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa rozpustí pod dusíkom v 7 ml dichlórmetánu a spracuje sa s 3 ml TFA pri teplote okolia. Zmes sa mieša počas 48 hodín, odparí sa dosucha a azeotropicky sa destiluje s 2 x 10 ml toluénu. Vzniknutá guma sa preniesie do 5 ml etanolu a pridajú sa 2 ml 3,8M roztoku chlorovodíka v etanole. Pridá sa nadbytok dietyléteru a vyzráža sa 80 mg zlúčeniny uvedenej v názve ako hydrochlorid.

MS (ESP): 363 (MH⁺) pre C₁₇H₁₉FN₄O₄.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,99 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,42 (m pre-krytie H_2O , cca 3H), 5,02 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,34 (br, 2H), 8,68 (d, 1H).

Medziprodukty pre túto zlúčeninu sa pripravlia nasledovne:

3-Fluór-4-((3R)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidinylnitrobenzén

16,03 g (0,101 mol) 3,4-difluórnitrobenzénu sa rozpustí v 300 ml acetonitrilu a podrobí sa pôsobeniu 32,63 g (0,253 mol) N,N-diizopropyletylamínu a 20,65 g (0,111 mol) (3R)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidínu. Zmes sa mieša a zohrieva pri spätnom toku počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa spracuje 300 ml EtOAc a 200 ml vody. Organická fáza sa premyje 150 ml vody, 10 % roztokom kyseliny citrónovej vo vode (2 x 50 ml) a vysuší sa nad síranom horečnatým. Odparením sa získa 32,7 g požadovaného produktu ako žltá tuhá látka v dostatočnej kvalite na ďalšie použitie bez čistenia.

MS (ESP): 363 (MH^+) pre $C_{17}H_{19}FN_4O_4$.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,43 (s, 9H), 1,85 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,44 (dt, 1H), 3,65 (prekrytie m, 2H), 3,84 (dm, 1H), 4,34 (br m, 1H), 4,69 (br, 1H), 6,53 (t, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H).

5-Amino-2-((3R)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidinylnitrofluórbenzén

32,7 g (0,101 mol) 3-fluór-4((3R)-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidín)nitrobenzénu sa rozpustí v 500 ml EtOAc a hydrogenuje sa na paládiovom katalyzátore (10 % na uhlíku, 7,5 g) pri atmosférickom tlaku do teoretickej spotreby plynu. Po filtrácii cez Celit a odparení sa získa 29,85 g požadovaného produktu vo forme červenej gumy, ktorý je dostatočnej kvality a použije sa bez ďalšieho čistenia.

MS (ESP): 296 (MH^+) pre $C_{15}H_{22}FN_3O_2$.

NMR (CDCl_3) δ : 1,44 (s, 9H), 1,82 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,43 (br, 2H), 4,27 (br m, 1H), 4,82 (br, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,57 (t, 1H).

5-Etoxykarboonylamino-2-((3R)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidinyl)fluórbenzén

27,33 g (0,093 mol) 5-amino-2-((3R)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidinyl)fluórbenzénu sa rozpustí v 150 ml suchého pyridínu a ochladí sa pod dusíkom za miešania na teplotu 0 °C. Po kvapkách sa pridá 11,01 g (0,102 mol) etylchloroformiátu a zmes sa mieša pri tejto teplote počas 30 minút. Pridá sa 250 ml ľadovej vody a v miešaní sa pokračuje počas 1 hodiny. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa dôkladne vodou a po vysušení sa získa 33,6 g produktu, ktorý je dostatočnej kvality na použitie bez čistenia.

MS (ESP): 368 (MH^+) pre $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4$.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,21 (t, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 4,02 (br, 1H), 4,05 (q, 2H), 6,62 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 9,38 (br, 1H).

3-[3-Fluór-4-((3R)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidinyl)-fenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ón

33,6 g (0,092 mol) 5-etoxykarbonylamino-2-((3R)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidinyl)fluórbenzénu sa rozpustí v 300 ml suchého tetrahydrofuránu pod dusíkom, ochladí sa na teplotu -70 °C a po kvapkách sa pridá v priebehu 30 minút 100,7 ml roztoku lítium terc-butoxidu (1M v tetrahydrofuráne), pričom sa teplota udržiava pod -65 °C. Zmes sa mieša počas 5 minút, pridá sa 14,52 g (0,101 mol) (R)-glycidylbutyrátu a v miešaní pri teplote -65 °C sa pokračuje počas 1 hodiny a teplota sa zvýši v priebehu 16 hodín na teplotu okolia. Zmes sa spracuje s 50 ml MeOH, mieša sa pri teplote okolia počas 1 hodiny a zrazenina sa odfiltruje, premyje sa dôkladne tetrahydrofuránom a získa sa 21,8 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 396 (MH^+) pre $C_{19}H_{26}FN_3O_5$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,36 (s, 9H), 1,80 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,26 (t, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,98 (t, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 5,15 (t, 1H), 6,70 (t, 1H), 7,09 (dd prekrytie br, 2H), 7,39 (dd, 1H).

3-[4-((3R)-3-terc-Butoxykarbonylamino-1-pyrolidiny)-3-fluór-fenyl]-5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

5 g (12,7 mmol) 3-[3-fluór-4-((3R)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidiny)fenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu, 2,15 g (25,3 mmol) 3-hydroxyizoxazolu a 6,39 g (25,3 mmol) 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidínu sa suspenduje miešaním v 100 ml suchého tetrahydrofuránu pod dusíkom a ochladí sa v ľadovom kúpeli na teplotu 5 °C. Po kvapkách sa v priebehu 20 minút pridá 5,12 g (25,3 mmol) tributylfosfinu a roztok sa mieša počas 18 hodín a nechá sa zohriať na teplotu miestnosti. Redukovaná zlúčenina sa odparí desucha a zvyšok sa tritureuje éterom. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na 90 g stĺpci silikagélu Biotage, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 50 do 75 % EtOAc v izohexáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparia a získa sa 3,92 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 463 (MH^+) pre $C_{22}H_{27}FN_4O_6$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,38 (s, 9H), 1,81 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,25 (t, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,44 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 7,11 (dd prekrytie br, 2H), 7,38 (dd, 1H).

Príklad 87

3-[4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

3,52 g (10 mmol) 3-[4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu, 893 mg (10,05 mmol) 3-hydroxyizoxazolu a 3,03 g (12 mmol) trifenylfosfinu sa rozpustí miešaním v 75 ml tetrahydrofuránu v atmosfére dusíka. Zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli a po kvapkách sa pridá v priebehu 10 minút 2,33 g (12 mmol) diizopropylazodikarboxylátu. Roztok sa mieša počas 18 hodín a nechá sa zahriať na teplotu okolia. Zmes sa zriedi 750 ml EtOAc, organická vrstva sa premyje 3 x 500 ml vody, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa. Zvyšok sa prečistí MPLC na silikagéli, pričom sa eluuje gradientom od 0,25 do 1 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparením sa získa 3,58 g produktu.

MS (ESP): 420 (MH^+) pre $C_{20}H_{22}FN_3O_6$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,73 (t, 4H), 3,03 (t, 4H), 3,86 (dd, 1H), 3,90 (s, 4H), 4,14 (t, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,47 (dd, 1H), 5,03 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H).

Medziprodukty pre túto zlúčeninu sa pripravujú nasledovne:

4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-yl)-3-fluórnitrobenzén

15,53 g (0,098 mol) 3,4-difluórnitrobenzénu sa rozpustí v 150 ml acetonitrilu a potom sa pôsobí 31,5 g (0,244 mol) N,N-diizopropyletylamínu a 15,36 g (0,107 mol) 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekánu. Zmes sa mieša a zahrieva pri spätnom toku počas 18 hodín. Po ochladení sa produkt vyzráža ako žltá tuhá látka a filtráciou sa získa 16,1 g produktu; ďalších 8,43 g produktu sa môže ďalej získať zakoncentrovaním zvyškov.

MS (ESP): 283 (MH^+) pre $C_{13}H_{15}FN_2O_4$.

NMR (CDCl₃) δ : 1,86 (t, 4H), 3,41 (t, 1H), 4,00 (s, 4H), 6,91 (t, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H).

5-Amino-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-yl)fluórbenzén

Vychádza sa z 24,48 g (0,087 mol) 4-(1,4-dioxa-8-azaspiro-

-[4,5]dekan-8-yl)-3-fluórnitrobenzénu a zlúčenina uvedená v názve sa pripraví v množstve 19,3 g v podstate rovnakým spôsobom ako zodpovedajúci medziprodukt z príkladu 86.

MS (ESP): 253 (MH^+) pre $C_{13}H_{17}FN_2O_2$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,69 (t, 4H), 2,84 (t, 1H), 3,86 (s, 4H), 4,91 (s, 2H), 6,28 (m, 2H), 6,75 (t, 1H).

5-Etoxykarbonylamino-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-yl)-fluórbenzén

Vychádza sa z 19,26 g (0,076 mol) 5-amino-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-yl)fluórbenzénu a zlúčenina uvedená v názve sa pripraví v množstve 20,5 g v podstate rovnakým spôsobom ako zodpovedajúci medziprodukt z príkladu 86.

MS (ESP): 325 (MH^+) pre $C_{16}H_{21}FN_2O_4$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,21 (t, 3H), 1,71 (t, 4H), 2,96 (t, 4H), 3,88 (s, 4H), 4,09 (q, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 9,54 (s, 1H).

3-[4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ón

Vychádza sa z 22,9 g (0,071 mol) 5-etoxykarbonylamino-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-yl)fluórbenzénu a zlúčenina uvedená v názve sa pripraví v množstve 17,8 g v podstate rovnakým spôsobom ako zodpovedajúci medziprodukt z príkladu 86.

MS (ESP): 353 (MH^+) pre $C_{17}H_{21}FN_2O_5$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,83 (t, 4H), 3,09 (t, 4H), 3,69 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,96 (s, 4H), 4,07 (t, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H).

Príklad 88

3-[4-(4-Oxopiperid-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxy-

metyl)oxazolidin-2-ón

3,58 g (8,52 mmol) 3-[4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa rozpustí v zmesi 50 ml ľadovej kyseliny octovej a 50 ml vody a zmes sa zohrieva na teplotu 50 °C počas 12 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa azeotropicky destiluje s 50 ml toluénu, rozdelí sa medzi 150 ml EtOAc a 100 ml vody. Organická vrstva sa premyje 2 x 100 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 100 ml vody, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na 90 g stĺpci silikagélu Biotage, pričom sa eluuje gradientom od 5 : 1 EtOAc v izohexáne k EtOAc. Relevantné frakcie sa spoja a získa sa 2,84 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 376 (MH⁺) pre C₁₈H₁₈FN₃O₅.

NMR (CDCl₃) δ: 2,61 (t, 4H), 3,37 (t, 4H), 3,93 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,57 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H).

Príklad 89

3-[4-(4-Hydroxypiperid-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yl-oxymetyl)oxazolidin-2-ón

173 mg (046 mmol) 3-[4-(4-oxopiperid-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa rozpustí v 5 ml etanolu, na roztok sa pôsobí 18 mg (0,48 mmol) borohydridu sodného a zmes sa zohrieva pri spatnom toku počas 1 hodiny. Rozpúšťadlo sa odparí, k zvyšku sa pridá 5 ml vody, potom sa zmes neutralizuje 1N kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje sa 3 x 10 ml dichlórmetánu a zmes sa suší nad síranom horečnatým. Po odparení sa získa 76 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 376 (MH⁺) pre C₁₈H₂₀FN₃O₅.

NMR (CDCl₃) δ: 1,60 (br, cca 1H), 1,76 (m, 2H), 2,05 (m, 2H),

2,85 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,98 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,98 (br, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H).

Príklad 90

3-[4-(4-Aminopiperid-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxy-metyl)oxazolidin-2-ón

375 mg (1 mmol) 3-[4-(4-oxopiperid-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa rozpustí v 10 ml MeOH, na roztok sa pôsobí 771 mg (10 mmol) octanu amónneho a 440 mg (7 mmol) kyanoborohydridu sodného a zmes sa zahrieva pri spatnom toku počas 4 hodín. Zmes sa neutralizuje 1N kyselinou chlorovodíkovou, pridá sa 15 ml vody a extrahuje sa 3 x 15 ml dichlórmetánu a extrakt sa vysuší nad síranom horečnatým. Po odparení sa získa 334 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 377 (MH^+) pre $C_{18}H_{21}FN_4O_4$.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,53 (br, 4H), 1,94 (m, 2H), 2,77 (prekrýtie m, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,13 (t, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,99 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H).

Príklad 91

3-[4-(4-Hydroxyiminopiperid-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

125 mg (0,33 mmol) 3-[4-(4-oxopiperid-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa rozpustí v 5 ml MeOH a 5 ml dichlórmetánu a zmes sa mieša pri teplote okolia pod dusíkom. Potom sa na zmes pôsobí 27 mg (0,39 mmol) hydroxylamin hydrochloridu a 65 mg (0,79 mmol) octanu sodného a v miešaní sa pokračuje počas 4 hodín. Zmes sa prefiltruje, odparí sa a zvyšok sa rozdelí medzi 10 ml vody a 10 ml dichlórmetánu. Organická

vrstva sa premyje 10 ml nasýteného hydrogenuhličitanu sodného, 10 ml vody, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa dosucha. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na 5 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut[®], pričom sa eluuje 1 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a získa sa 74 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 391 (MH⁺) pre C₁₈H₁₉FN₄O₅.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,36 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,02 (t, 1H), 3,08 (t, 2H), 3,87 (dd, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,49 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,38 (s, 1H).

Príklad 92

3-[4-(4-Metoxycarbonylaminoiminopiperid-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

125 mg (0,33 mmol) 3-[4-(4-oxopiperid-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa rozpustí v 5 ml MeOH a 5 ml dichlórmetánu a pridá sa 34 mg (0,37 mmol) metylkarbazátu a zmes sa mieša pri teplote okolia pod dusíkom počas 18 hodín. Zmes sa odparí a zvyšok sa prečistí chromatografiou na 5 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut[®], pričom sa eluuje gradientom 0 až 1 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a získa sa 98 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 448 (MH⁺) pre C₂₀H₂₂FN₅O₆.

NMR (CDCl₃) δ: 2,53 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,92 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,57 (dd, 1H), 5,01 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,16 (d, 1H).

Príklad 93

3-{4-[4-(2-Hydroxyetyl)aminoiminopiperid-1-yl]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

125 mg (0,33 mmol) 3-[4-(4-oxopiperid-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa rozpustí v 5 ml MeOH a 5 ml dichlórmetánu a pridá sa 29 mg (0,37 mmol) 2-hydroxyetylhydrazínu a zmes sa mieša pri teplote okolia pod dusíkom počas 18 hodín. Zmes sa odparí a zvyšok sa prečistí chromatografiou na 5 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut¹, pričom sa eluuje gradientom 0 až 1,5 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a získa sa 98 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 434 (MH⁺) pre C₂₀H₂₄FN₅O₅.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,34 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 3,04 (m, 4H), 3,47 (q, 2H), 3,76 (q, 1H), 3,87 (dd, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,43 (prekrytie m, 4H), 5,04 (m, 1H), 5,73 (br, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Príklad 94

3-[4-(4-Metánsulfónaminopiperid-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

249 mg (0,66 mmol) 3-[4-(4-aminopiperid-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu v 20 ml dichlórmetánu sa ochladí v ľadovom kúpeli a pôsobí sa naň 140 mg (1,4 mmol) trietylaminu a 160 mg (1,4 mmol) metánsulfonylchloridu a zmes sa mieša počas 18 hodín a teplota sa nechá zvýšiť na teplotu okolia. Roztok sa premyje 3 x 5 ml vody a zvyšok sa prečistí chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut¹, pričom sa eluuje gradientom 0 až 5 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a získa sa 38 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 455 (MH⁺) pre C₁₉H₂₃FN₄O₆S.

NMR (CDCl₃) δ: 1,74 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,34 (d, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,56 (dd, 1H), 4,99 (m, 1H), 5,99 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H).

Príklad 95

3-[4-(4-Metoxycarbonylaminopiperid-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-
-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

Použitím v podstate techniky z príkladu 94, pričom sa vychádza z 249 mg (0,66 mmol) 3-[4-(4-aminopiperid-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu a 70 mg (0,74 mmol) metylchloroformiátu miesto metánsulfonylchloridu, a po chromatografii sa získa 125 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 435 (MH⁺) pre C₂₀H₂₃FN₄O₆.

NMR (CDCl₃) δ: 1,65 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,78 (td, 2H), 3,34 (dm, 2H), 3,67 (d prekrytie br, 4H), 3,92 (dd, 1H), 4,11 (t, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 5,99 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H).

Príklad 96

3-[4-((3R)-3-Metoxycarbonylamino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-
-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

Použitím v podstate techniky z príkladu 94, pričom sa vychádza z 249 mg (0,62 mmol) hydrochloridu 3-[4-((3R)-3-amino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu, sa bez potreby chromatografie získa 189 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 441 (MH⁺) pre C₁₇H₂₁FN₄O₅S.

NMR (CDCl₃) δ: 1,94 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,38 (t, 1H), 3,45 (t, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,19 (t, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,54 (dd, 1H), 5,08 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,45, 7,48 (dd prekrytie br, 2H), 8,76 (d, 1H).

Príklad 97

3-[4-((3R)-3-Metánsulfónamino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-
-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

Použitím v podstate techniky z príkladu 94, pričom sa vychádza z 232 mg (0,58 mmol) hydrochloridu 3-[4-((3R)-3-amino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu a 66 mg (0,7 mmol) metylchloroformiátu miesto metánsulfonylchloridu, sa bez potreby chromatografie získa 182 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 421 (MH^+) pre $C_{19}H_{21}FN_4O_6$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,89 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,92 (dd, 1H), 4,19 (t prekrytie m, 2H), 4,48 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 5,08 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,77 (d, 1H).

Príklad 98

3-[3-Fluór-4-(imidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)-
-oxazolidin-2-ón

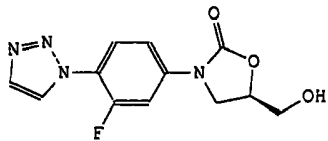
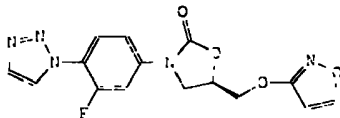
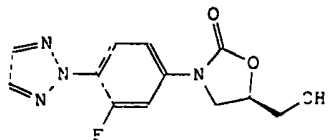
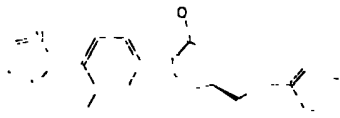
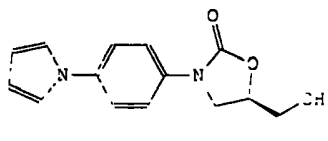
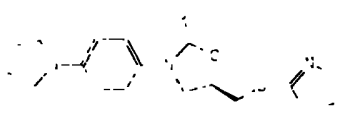
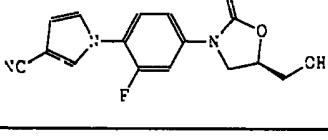
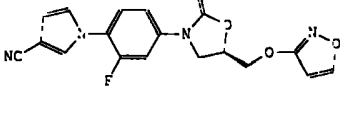
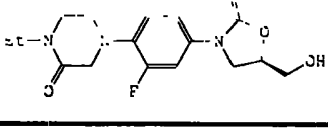
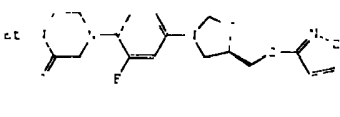
280 mg (1 mmol) 3-[3-fluór-4-(imidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu (WO 96/23788), 94 mg (1,1 mmol) 3-hydroxyizoxazolu a 330 mg (1,25 mmol) trifenyľfosfínu sa suspenduje miešaním v 10 ml tetrahydrofuránu pod dusíkom pri teplote okolia. Po kvapkách sa v priebehu 10 minút pridá 308 mg (1,5 mmol) diizopropylazodikarboxylátu. Suspenzia sa rozpustí a v miešaní pri tejto teplote sa pokračuje počas 2 hodín. Zmes sa odparí dosucha a zvyšok sa prečistí chromatografiou na 20 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut⁺, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 50 do 100 % EtOAc v izohexáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparia a získa sa 206 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 345 (MH⁺) pre C₁₆H₁₃FN₄O₄.

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,97 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,66 (d, 1H).

Príklady 99-103

Nasledovné zlúčeniny sa pripravujú násobnou paralelnou syntézou, pričom sa použijú podmienky ako pri medziprodukte z príkladu 65, vhodný hydroxymetylový východiskový materiál a prečistenie na stĺpcoch Mega Bond Elut[®], ako sa už uviedlo.

Príklad	Východiskový materiál	Použitá množina	Produkt	Hmotnosť produktu	Po- zn.
99		0,3 mmol		20 mg	1,6
100		0,7 mmol		70 mg	2,6
101		0,5 mmol		50 mg	3,7
102		0,6 mmol		110 mg	4,8
103		0,2 mmol		70 mg	5,9

Poznámky:

1. MS (ESP): 346 (MH^+) pre $C_{15}H_{12}FN_5O_4$.

2. MS (ESP): 346 (MH^+) pre $C_{15}H_{12}FN_5O_4$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,97 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,69 (d, 1H).

3. MS (ESP): 326 (MH^+) pre $C_{17}H_{15}N_3O_4$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,93 (dd, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,47 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 6,22 (m, 2H), 6,37 (d, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,60 (dd, 4H), 8,68 (d, 1H).

4. MS (ESP): 369 (MH^+) pre $C_{18}H_{13}FN_4O_4$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,96 (dd, 1H), 4,23 (t, 1H), 4,47 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,67 (d, 1H).

5. MS (ESP): 405 (MH^+) pre $C_{19}H_{21}FN_4O_5$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,04 (t, 3H), 3,35 (t+m, 6H), 3,59 (s, 2H), 3,87 (dd, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H).

6. Východiskový materiál sa opisuje vo WO 96/23788.

7. Medziprodukt pre túto zlúčeninu sa pripraví nasledovne:

1-(4-Etoxykarbonylamino-fenyl)pyrol

0,38 ml etylchloroformiátu sa v priebehu 15 minút pridá po kvapkách k miešanému roztoku 0,56 g (3,54 mmol) 1-(4-amino-fenyl)pyrclu (Corelli a kol., Farmaco Ed. Sci., 38, 219 (1983)) v 5 ml pyridínu pri teplote 5 až 10 °C. Chladiaci kúpeľ sa odstaví a v miešaní sa pokračuje počas 1,5 hodiny. Zmes sa odparí a zvyšok sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli, pričom sa eluuje gradientom 1 až 4 % MeOH v dichlórmetáne, a získa

0,43 g zlúčeniny uvedenej v názve ako tuhá látka.

MS (ESP): 231 (MH^+) pre $C_{13}H_{14}N_2O_2$.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,33 (t, 3H), 4,25 (q, 2H), 6,32 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,02 (t, 2H), 7,32–7,42 (m, 4H).

(5S)-3-[4-(1-Pyrolyl)fenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ón

K roztoku 0,45 g (2,14 mmol) 1-(4-etoxykarbonylamino-fenyl)-pyrolu v 30 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri teplote $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ pridá po kvapkách 1,3 ml (1,6M v izohexáne) *n*-butyllítia. Zmes sa mieša počas 20 minút a po kvapkách sa pridá 0,3 g (2,1 mmol) (R)-glycidylbutyrátu v 2 ml tetrahydrofuránu. Zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti, mieša sa počas 16 hodín a rozdelí sa medzi EtOAc a nasýtený roztok chloridu amónneho. Organická vrstva sa premyje solankou, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa. Zvyšok sa rekryštalizuje z etanolu a získa sa 0,21 g zlúčeniny uvedenej v názve s teplotou topenia $179\text{--}181\text{ }^{\circ}\text{C}$.

MS (ESP): 259 (MH^+) pre $C_{14}H_{14}N_2O_3$.

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3,5–3,75 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,18 (t, 1H), 6,24 (t, 2H), 7,31 (t, 2H), 7,5–7,7 (m, 4H).

$C_{14}H_{14}N_2O_3$: vypočítané C, 65,1, H, 5,46, N, 10,8 %; nájdené C, 64,5, H, 5,5, N, 10,6 %.

8. Medziprodukt pre túto zlúčeninu sa pripraví nasledovne:

3-Fluór-4-(3-kyano-1-pyrolyl)nitrobenzén

3,6 g (39,1 mmol) 3-kyanopyrolu (C. E. Loader a kol., Can. J. Chem., 59, 2673 (1981)) a 6,5 g (40,9 mmol) 3,4-difluórnitrobenzénu sa rozpustí v DMF (50 ml) a zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli. Zmes sa mieša a počas 20 minút sa pridá 1,6 g (60 % v oleji, 40 mmol) hydridu sodného. Zmes sa nechá zohriať na teplotu okolia a potom sa zohrieva na teplotu $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 1 hodiny. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa tritureuje vodou a prefiltruje sa.

Surová tuhá látka sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli, pričom sa eluuje dichlórmetánom. Relevantné frakcie sa spoja a získa sa 3,75 g zlúčeniny uvedenej v názve s teplotou topenia 117-119 °C.

MS (ESP): 230 (MH^-) pre $C_{11}H_6FN_2$.

NMR ($CDCl_3$) δ : 6,68 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,61 (prekrytie m, 2H), 8,20 (prekrytie m, 2H).

5-Amino-2-(3-kyano-1-pyrolyl)fluórbenzén

5,3 g (22,9 mmol) 3-fluór-4-(3-kyano-1-pyrolyl)nitrobenzénu sa rozpustí v 250 ml horúceho MeOH a v atmosfére dusíka sa pridá 700 mg paládiového katalyzátora (10 % na uhlí). Zmes sa ochladí a hydrogenuje sa pri atmosférickom tlaku počas 3,5 hodiny. Po filtrácii cez Celit sa roztok odparí dosucha a získa sa 4,6 g zlúčeniny uvedenej v názve v dostatočnej čistote pre ďalší krok.

MS (ESP): 202 (MH^+) pre $C_{11}H_8FN_3$.

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,93 (br s, 2H), 6,50 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,31 (s, 1H).

5-Etoxykarbonylamino-2-(3-kyano-1-pyrolyl)fluórbenzén

4,6 g (22,9 mmol) 5-amino-2-(3-kyano-1-pyrolyl)fluórbenzénu sa mieša v 50 ml suchého pyridínu pri teplote 0 °C. Pridá sa 2,66 g (24,5 mmol) etylchloroformiátu a v miešaní pri tejto teplote sa pokračuje počas 20 minút a potom sa teplota zvýši na teplotu okolia v priebehu 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí, k zvyšku sa pridá 50 ml vody, zmes sa prefiltruje a vysuší. Kryštalizáciou surového produktu z 200 ml etanolu sa získa 4,9 g zlúčeniny uvedenej v názve s teplotou topenia 188-190 °C.

MS (ESP): 274 (MH^+) pre $C_{14}H_{12}FN_3O_2$.

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1,26 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 6,69 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,92 (m, 1H), 10,04 (br s, 1H).

(5S)-3-[3-Fluór-4-(3-kyano-1-pyrolýl)fenýl]-5(R)-hydroxymetyl-oxazolidín-2-ón

4,8 g (17,6 mmol) 5-etoxykarbonylamino-2-(3-kyano-1-pyrolýl)fluórbenzénu sa rozpustí pod dusíkom v 200 ml tetrahydrofuránu pri teplote -70 °C a pôsobí sa naň 11,0 ml (1,6M v izohexáne) *n*-butyllítia. Zmes sa mieša počas 45 minút pri teplote -70 °C a pri tejto teplote sa pridá 2,8 g (19,4 mmol) (R)-glycidylbutyrátu rozpusteného v 5 ml tetrahydrofuránu. V miešaní sa pokračuje počas 18 hodín a teplota sa zvýši na teplotu okolia. Pridá sa 50 ml nasýteného roztoku chloridu amónneho a zmes sa extrahuje najskôr 250 ml a potom 2 x 100 ml EtOAc. Spojené extrakty sa premyjú 60 ml solanky, vysušia sa nad síranom horečnatým a odparia sa a zvyšok sa prečistí kryštalizáciou z etanolu a získa sa 3,9 g požadovaného produktu s teplotou topenia 157-159 °C.

MS (ESP): 302 (MH⁺) pre C₁₅H₁₂FN₃O₃.

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,58 (dd, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,75 (m, 1H), 5,21 (t, 1H), 6,72 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,79 (m, 1H).

9. Východiskový materiál sa opisuje vo WO 97/27188.

Príklad 104

3-[4-(4-Hydroxymetylimidazol-1-yl)-3-fluórfenýl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidín-2-ón

0,59 g (1,2 mmol) 3-[4-(4-*terc*-butyldimetylsilyloxymetyl)imidazol-1-yl)-3-fluórfenýl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)-oxazolidín-2-ónu v 15 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa ochladí na teplotu 0 °C. Pridá sa 5 ml (1M v tetrahydrofuráne, 5 mmol) roztoku tetra-*n*-butylamóniumfluoridu a zmes sa mieša počas 3 hodín, kedy sa teplota zvýši na teplotu okolia. Zmes sa odparí dosucha, znovu sa rozpustí v 50 ml dichlórmétanu, premyje sa 3 x 25 ml vody a vysuší sa nad síranom horečnatým. Po filtrácii a odparení sa zvyšok prečistí chromatografiou na 10 g stĺpci si-

likagélu Mega Bond Elut®, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 10 % MeOH v dichlórmétáne. Relevantné frakcie sa spoja a získa sa 245 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 375 (MH⁺) pre C₁₇H₁₅FN₄O₅.

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,96 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,99 (t, 1H), 5,11 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,70 (d, 1H).

Medziprodukt pre túto zlúčeninu sa pripraví nasledovne:

1,57 g (3,72 mmol) 3-[4-(4-*terc*-butyldimetylsilyloxymetyl-imidazol-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidín-2-ón (WO 99/10343), 350 mg (4,1 mmol) 3-hydroxyizoxazolu a 934 mg (4,6 mmol) tributylfosfínu sa rozpustí za miešania v 100 ml suchého tetrahydrofuránu v atmosfére dusíka. Zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli a po kvapkách sa v priebehu 10 minút pridá 1,16 g (4,6 mmol) 1,1'-(azodikarbonyl)diperidínu. Roztok sa mieša počas 18 hodín, kedy sa nechá teplota vystúpiť na teplotu miestnosti. Redukovaná azozlúčenina sa odfiltruje a roztok sa odparí dosucha a zvyšok sa tritureuje éterom. Éterová vrstva sa odparí, rozpustí sa v dichlórmétáne a prečistí sa chromatografiou na 40 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut®, pričom sa eluuje dichlórmétanom a potom 1 % MeOH v dichlórmétáne. Relevantné frakcie sa spoja a po odparení sa získa 0,59 g 5(S)-3-[4-(4-*terc*-butyldimetylsilyloxymetyl-imidazol-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)-oxazolidín-2-ónu] ako olej.

MS (ESP): 489 (MH⁺) pre C₂₃H₂₉FN₄O₅Si.

NMR (CDCl₃) δ: 0,00 (s, 6H), 0,79 (s, 9H), 3,90 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,92 (m, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,03 (d, 1H).

3-[3-Fluór-4-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxy metyl)oxazolidin-2-ón

Použitím v podstate rovnakého postupu ako pre medziprodukt z príkladu 65, pričom sa však vychádza z 202 mg (0,69 mmol) 3-[3-fluór-4-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu, a prečistením chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 2,5 MeOH v dichlórmétáne, sa pripraví 137 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 359 (MH⁺) pre C₁₇H₁₅FN₄O₄.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,16 (s, 3H), 4,00 (dd, 1H), 4,27 (t, 1H), 4,49 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,77 (dd, 1H), 8,71 (d, 1H).

Medziprodukty pre túto zlúčeninu sa pripravia nasledovne:

3-Fluór-4-(2-metylimidazol-1-yl)nitrobenzén

9,02 g (0,11 mol) 2-metylimidazolu a 32,2 g (0,25 mol) N,N-diizopropyletylamínu sa rozpustí v 160 ml acetonitrilu a pridá sa 15,9 g (0,1 mol) 3,4-difluórnitrobenzénu. Zmes sa mieša a zohrieva pri spätnom toku pod dusíkom počas 24 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozpustí v 300 ml EtOAc, premyje sa 150 ml vody a 150 ml soľanky a vysuší sa nad síranom horečnatým. Zvyšok sa rekryštalizuje zo zmesi 25 ml EtOAc a 150 ml cyklohexánu s prídavkom aktívneho uhlia a získa sa 11,5 g zlúčeniny uvedenej v názve s teplotou topenia 106-107 °C.

MS (ESP): 222 (MH⁺) pre C₁₀H₈FN₃O₂.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,25 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,87 (t, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,43 (dd, 1H).

5-Amino-2-(2-metylimidazol-1-yl)fluórbenzén

40 g (0,181 mol) 3-fluór-4-(2-metylimidazol-1-yl)nitrobenzénu sa rozpustí v zmesi 200 ml MeOH a 800 ml tetrahydrofuránu,

ochladí sa na teplotu 0 °C v atmosfére dusíka a podrobí sa pôsobeniu 57 g (0,905 mol) formiátu amónneho a potom 2 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 18 hodín, prefiltruje sa cez Celit, Celit sa premyje 100 ml MeOH a filtrát sa odparí dosucha. Zvyšok sa rozdelí medzi 800 ml EtOAc a 250 ml 10 % vodného hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva sa oddelí, premyje sa 250 ml soľanky, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparením sa získa 34,6 g zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 192 (MH⁺) pre C₁₀H₁₀FN₃.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,08 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 6,45 (prekrytie m, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,03 (prekrytie m, 2H).

5-Benzyloxykarbonylamino-2-(2-metylimidazol-1-yl)fluórbenzén

34,25 g (0,179 mol) 5-amino-2-(2-metylimidazol-1-yl)fluórbenzénu sa rozpustí v 600 ml suchého dichlórmetánu v atmosfére dusíka a zmes sa ochladí na teplotu -5 °C. Pridá sa 17,7 g (0,224 mol) pyridínu a potom v priebehu 20 minút 33,7 g (0,197 mol) benzylchloroformiátu. Zmes sa mieša počas 16 hodín, kedy sa teplota zvýši na teplotu okolia. Potom sa pridá 250 ml 5 % vodného hydrogenuhličitanu sodného, organická vrstva sa oddelí, vodná vrstva sa znovu extrahuje 2 x 300 ml dichlórmetánu a spojené extrakty sa vysušia nad síranom horečnatým. Po filtrácii a odparení sa zvyšok rekryštalizuje zo 400 ml toluénu a získa sa 54,5 g zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 326 (MH⁺) pre C₁₈H₁₆FN₃O₂.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,13 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,41 (prekrytie m, 7H), 7,73 (dd, 1H), 10,21 (br, 1H).

(5S)-3-[3-Fluór-4-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-hydroxymetyl oxazolidín-2-on

54 g (0,166 mol) 5-benzyloxykarbonylamino-2-(2-metylimidazol-1-yl)fluórbenzénu sa rozpustí pod dusíkom v zmesi 600 ml te-

tetrahydrofuránu a 100 ml 1,3-dimetyl-2,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinónu ochladenej na teplotu -70 °C a podrobí sa v priebehu 30 minút pôsobeniu roztokom 114 ml (1,6M v izohexáne) *n*-butyl-lítia. Zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote -70 °C a v priebehu 15 minút sa pridá roztok 26,35 g (0,183 mol) (*R*)-glycidylbutyrátu v 50 ml suchého tetrahydrofuránu. V miešaní sa pokračuje počas 16 hodín, kedy sa teplota zvýši na teplotu okolia. Zmes sa podrobí pôsobeniu 500 ml 5 % vodného hydrogenuhlčitanu sodného a pridá sa 800 ml EtOAc, organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje 3 x 750 ml EtOAc. Spojené extrakty sa vysušia nad síranom horečnatým, odparia sa a vzniknutý olej sa trituruje dietyléterom. Vzniknutá tuhá látka sa rekryštalizuje z izopropanolu a získa sa 21,5 g zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 292 (MH^+) pre $C_{14}H_{14}FN_3O_3$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,16 (s, 3H), 3,56 (dt, 1H), 3,69 (dt, 1H), 3,88 (dd, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,74 (m, 1H), 5,24 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,74 (dd, 1H).

Príklad 106

3-[3-Fluór-4-(4-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(*R*)-(izoxazol-3-yloxy metyl)oxazolidin-2-ón

Použitím v podstate rovnakého postupu ako pre medziprodukt z príkladu 65, pričom sa však vychádza z 81 mg (0,29 mmol) 3-[3-fluór-4-(4-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(*R*)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu (príklad 141), a prečistením chromatografiou na 5 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut³, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 2,5 % MeOH v dichlórmetáne, sa pripraví 80 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 359 (MH^+) pre $C_{17}H_{15}FN_4O_4$.

NMR (CDCl₃) δ : 2,30 (s, 3H), 4,02 (dd, 1H), 4,23 (t, 1H), 4,52 (dd, 1H), 4,60 (dd, 1H), 5,07 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,50 (prekrytie m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,16

(d, 1H).

Príklad 107

3-[3-Fluór-4-(4-kyanoimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxy metyl)oxazolidin-2-ón

360 mg (0,93 mmol) 3-[3-fluór-4-(4-hydroxyiminometylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu a 3 ml kyseliny octovej sa zohrieva pod dusíkom pri spätnom toku počas 2 hodín. Po ochladení a vyliatí na ľad sa zmes extrahuje 3 x 15 ml dichlórmetánu, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na 10 g stĺpci sili-
kagélu Mega Bond Elut®, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 2,5 % MeOH v dichlórmetáne, a pripraví sa 135 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 370 (MH⁺) pre C₁₇H₁₂FN₅O₄.

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,99 (dd, 1H), 4,27 (t, 1H), 4,49 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,69 (d, 1H).

Medziprodukt pre túto zlúčeninu sa pripraví nasledovne:

460 mg (1,24 mmol) 3-[3-fluór-4-(4-formylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu (WO 99/10343) sa rozpustí v zmesi 10 ml etanolu a 2 ml vody a podrobí sa pôsobeniu 86 mg (1,24 mmol) hydroxylamín hydrochloridu a 176 mg (1,74 mmol) trietylaminu. Zmes sa mieša počas 18 hodín pri teplote miestnosti, vyzrážaná tuhá látka sa odfiltruje a zvyšok sa odparí dosucha. Zvyšok a zrazenina sa spoja, premyjú sa 2x 25 ml vody a vysušia sa pri teplote 70 °C a získa sa 361 mg 3-[3-fluór-4-(4-hydroxyiminometylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu ako zmes 3 : 1 izomérov E a Z.

MS (ESP): 388 (MH⁺) pre C₁₇H₁₄FN₅O₅.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,97 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 4,45 (dd, 2H), 5,11 (m, 2H), 6,39 (d, 1H), 7,44 (s, 0,25H), 7,49 (dd, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,77 (dd+s, 1,75H), 8,00 (s, 0,75H), 8,06 (s, 0,75H), 8,10 (s, 0,25H), 8,13 (s, 0,25H), 8,70 (d, 1H), 10,91 (s, 0,75H), 11,60 (s, 0,25H).

Príklad 108

3-[(4-Imidazol-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)-oxymetyl]oxazolidin-2-ón

500 mg (1,8 mmol) 3-[4-(imidazol-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu (WO 96/23788), 221 mg (2,17 mmol) 3-hydroxy-1,2,5-tiadiazolu a 707 mg (2,7 mmol) trifenyľfosfinu sa za miešania suspenduje v 15 ml suchého tetrahydrofuránu pod dusíkom. Zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli a po kvapkách sa v priebehu 10 minút pridá 545 mg (2,7 mmol) diizopropylazodikarbonylátu. Roztok sa mieša počas 18 hodín, kedy teplota vystúpi na teplotu okolia. Zmes sa zriedi 200 ml dichlórmetánu a extrahuje sa 200 ml kyseliny chlorovodíkovej (1M). Vodná vrstva sa premyje 2 x 100 ml dichlórmetánu a zalkalizuje sa minimálnym množstvom koncentrovaného roztoku amoniaku. Organický materiál sa extrahuje najskôr 200 ml a potom 100 ml dichlórmetánu, vysuší sa nad síranom horečnatým a prečistí sa chromatografiou na 20 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 10 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparením sa získa 520 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 362 (MH^+) pre $C_{15}H_{12}FN_5O_3S$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 4,02 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,43 (s, 1H).

Príklad 109

3-[4-((3R)-3-Hydroxy-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol

-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

1,8 g (3,77 mmol) 3-[4-((3*R*)-*tert*-butyldimetylsilyloxy-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(*R*)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa mieša v 40 ml zmesi kyseliny octovej, vody a tetrahydrofuránu (3 : 1 : 1) pri teplote 90 °C počas 4 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa prečistí chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut®, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 10 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparením sa získa 420 mg požadovaného produktu ako pena.

MS (ESP): 364 (MH⁺) pre C₁₇H₁₈FN₃O₅.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,82 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 3,10 (d, 1H), 3,25 (t, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,32 (br, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,87 (d, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Medziprodukty pre túto zlúčeninu sa pripravia nasledovne:

3-Fluór-4-((3*R*)-3-hydroxy-1-pyrolidinyl)nitrobenzén

20 g (0,163 mmol) hydrochloridu (3*R*)-3-hydroxypyrolidínu sa suspenduje miešaním v 200 ml acetonitrilu pod dusíkom pri teplote 50 °C a potom sa zmes podrobí pôsobeniu 52,5 g (0,41 mol) N,N-diizopropyletylamínu a 25,9 g (0,153 mol) 3,4-difluórnitrobenzénu. Zmes sa zohrieva na teplotu 90 °C počas 17 hodín a potom sa odparí rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v 500 ml dichlórmetánu a premyje sa 300 ml 5 % vodného dihydrogenfosforečnanu sodného, ktorý spôsobí čiastočné vyzrážanie. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa a spojené vodné vrstvy sa znovu extrahujú 200 ml dichlórmetánu. Organické vrstvy sa odparia a zvyšok sa spojí s predtým odfiltrovaným materiálom a azeotropickým vysušením s toluénom sa získa 35 g požadovaného produktu, ktorý má dostatočnú kvalitu, aby sa použil bez ďalšieho čistenia.

MS (ESP): 227 (MH⁺) pre C₁₀H₁₁FN₂O₃.

NMR (CDCl₃) δ : 1,89 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 3,47 (d, 1H), 3,61 (prekrytie m, 3H), 4,35 (br m, 1H), 5,03 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 7,89 (prekrytie m, 2H).

3-Fluór-4-((3R)-3-terc-butyldimetylsilyloxy-1-pyrolidinylnitrobenzén

35,8 g (0,158 mol) 3-fluór-4-((3R)-3-hydroxy-1-pyrolidinylnitrobenzénu sa rozpustí v 200 ml DMF a podrobí sa pôsobeniu 21,6 g (0,318 mol) imidazolu a 35,7 g (0,239 mol) terc-butyl-dimetylsilylchloridu a zmes sa mieša počas 18 hodín pri teplote miestnosti pod dusíkom. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa spracuje s 300 ml EtOAc a 200 ml vody. Organická vrstva sa premyje 150 ml vody a vysuší sa nad síranom horečnatým. Odparením sa získa 54 g požadovaného produktu, ktorý má dostatočnú kvalitu na použitie bez ďalšieho čistenia.

MS (ESP): 341 (MH⁺) pre C₁₆H₂₅FN₂O₃Si.

NMR (CDCl₃) δ : -0,02 (2s, 6H), 0,74 (s, 9H), 1,79 (br m, 1H), 1,97 (m, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,68 (dt, 1H), 4,48 (br m, 1H), 6,69 (t, 1H), 7,83 (prekrytie m, 2H).

5-Amino-2-((3R)-3-terc-butyldimetylsilyloxy-1-pyrolidinylnitrobenzén

54 g (0,158 mol) 3-fluór-4-((3R)-3-terc-butyldimetylsilyloxy-1-pyrolidinylnitrobenzénu sa spracuje rovnakým spôsobom ako zodpovedajúci medziprodukt z príkladu 86 a získa sa 49 g požadovaného produktu v dostatočnej kvalite na použitie bez ďalšieho čistenia.

MS (ESP): 311 (MH⁺) pre C₁₆H₂₇FN₂OSi.

NMR (DMSO-d₆) δ : 0,00 (2s, 6H), 0,79 (s, 9H), 1,66 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,84 (d, 1H), 3,02 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 3,32 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,22 (dd, 1H), 6,29 (dd, 1H), 6,49 (t, 1H).

5-Etoxykarbonylamino-2-((3R)-3-terc-butyldimetylsilyloxy-1-pyro-

lidinyl)fluórbenzén

49 g (0,158 mol) 5-amino-2-((3R)-3-*terc*-butyldimetylsilyl-oxy-1-pyrolidinyl)fluórbenzénu sa spracuje v podstate rovnakým spôsobom ako zodpovedajúci medziprodukt z príkladu 86 okrem toho, že produkt sa vyizoluje extrakciou do dichlórmetánu, azeotropicky sa destiluje s toluénom a surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli, pričom sa eluuje gradientom 0 až 20 % EtOAc v dichlórmetáne. Vhodné frakcie sa spoja a získa sa 29,6 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 383 (MH^+) pre $C_{19}H_{31}FN_2O_3Si$.

NMR (DMSO- d_6) δ : -0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,78 (s, 9H), 1,16 (t, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,97 (d, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,48 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 4,43 (m, 1H), 6,59 (t, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 9,31 (s, 1H).

3-[4-((3R)-3-*terc*-Butyldimetylsilyloxy-1-pyrolidinyl)-3-fluór-fenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ón

29,4 g (0,0077 mol) 5-etoxykarbonylamino-2-((3R)-3-*terc*-butyldimetylsilyloxy-1-pyrolidinyl)fluórbenzénu sa spracuje v podstate rovnakým spôsobom ako zodpovedajúci medziprodukt z príkladu 86 okrem toho, že produkt sa vyizoluje extrakciou do EtOAc a surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli, pričom sa eluuje gradientom 0 až 20 % MeOH v dichlórmetáne. Vhodné frakcie sa spoja a získa sa 29,6 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 411 (MH^+) pre $C_{20}H_{31}FN_2O_4Si$.

NMR (DMSO- d_6) δ : -0,01 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,73 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 3,02 (d, 1H), 3,23 (m prekrytie H_2O , 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,94 (t, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 5,09 (t, 1H), 6,67 (t, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H).

3-[4-((3R)-3-*terc*-Butyldimetylsilyloxy-1-pyrolidinyl)-3-fluór-

fenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

4,1 g (100 mmol) 3-[4-((3R)-3-*terc*-butyldimetylsilyloxy-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu sa spracuje v podstate ako v príklade 67 a potom sa prečistí flash chromatografiou, pričom sa eluuje gradientom 0 až 50 % EtOAc v dichlórmetáne, a získajú sa 2,0 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 478 (MH⁺) pre C₂₃H₃₂FN₃O₅Si.

NMR (DMSO-d₆) δ: 0,10 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 1,84 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,33 (m prekrytie H₂O, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,89 (dd, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,72 (d, 1H).

Príklad 110

3-[4-(3-Oxo-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

700 mg (1,9 mmol) 3-[4-((3R)-3-hydroxy-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa rozpustí pod dusíkom v 5 ml DMSO a pridá sa 2,03 g (20 mmol) trietylamínu. Potom sa pridá v priebehu 20 minút roztok 0,95 g (6 mmol) komplexu oxidu sýrového a pyridínu v 5 ml DMSO. Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote okolia, potom sa zriedi 100 ml vody a extrahuje sa do 150 ml EtOAc. Organické podiely sa premyjú 2 x 50 ml vody, 50 ml soľanky a vysušia sa nad síranom horečnatým. Po odparení sa zvyšok prečistí chromatografiou na 20 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut®, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 3 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a kryštalizáciou z 35 ml etanolu sa získka 176 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 362 (MH⁺) pre C₁₇H₁₆FN₃O₅.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,58 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,66 (d, 2H), 3,87 (dd, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,36 (d,

1H), 6,94 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Príklad 111

3-[4-(3-Oxyimino-1-pyrrolidiny)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

124 mg (0,34 mmol) 3-[4-(3-oxo-1-pyrrolidiny)-3-fluórfenyl]-5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa rozpustí v zmesi 10 ml dichlórmétanu a 10 ml MeOH a na zmes sa pôsobí roztokom 220 mg (3,17 mmol) hydroxylamín hydrochloridu a 500 mg octanu sodného v 2 ml vody. Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 4 hodín, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa tritureuje 10 ml vody, tuhá látka sa odfiltruje a získa sa 118 mg požadovaného produktu ako jednotlivý izomér s neznámou geometriou.

MS (ESP): 377 (MH⁺) pre C₁₇H₁₇FN₄O₅.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,67 (t, 2H), 3,41 (dd, 2H), 3,88 (dd, 1H), 3,96 (s, 2H), 4,16 (t, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Príklad 112

3-[4-((3S)-3-Amino-1-pyrrolidiny)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

2,1 g (4,54 mmol) 3-[4-((3S)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrrolidiny)-3-fluórfenyl]-5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa suspenduje miešaním v 10 ml dichlórmétanu pod dusíkom a zmes sa spracuje pri teplote okolia 50 ml roztoku chlorovodíka v etanole (4M). Zmes sa mieša počas 1 hodiny, odparí sa na malý objem a pridá sa zmes 30 ml dichlórmétanu a 30 ml dietyléteru. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a premyje sa dietyléterom a získajú sa 2,0 g zlúčeniny uvedenej v názve ako hydrochlorid.

MS (ESP): 363 (MH⁺) pre C₁₇H₁₉FN₄O₄.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,03 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,83 (dd prekrytie m, 2H), 4,13 (t, 1H), 4,42 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,43 (br, 3H), 8,68 (d, 1H).

Medziprodukty pre túto zlúčeninu sa pripravlia nasledovne:

3-Fluór-4-((3S)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidinylnitrobenzén

Použitím v podstate postupu pre ekvivalentný medziprodukt z príkladu 86, pričom sa však vychádza z 20 g (0,108 mol) (3S)-3-terc-butoxykarbonylpyrolidínu, sa získa 33,5 g požadovaného produktu ako žltá tuhá látka s dostatočnou kvalitou na použitie bez ďalšieho čistenia.

MS (ESP): 326 (MH^+) pre $C_{15}H_{20}FN_3O_4$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,36 (s, 9H), 1,87 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,62 (tm, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 6,72 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,88 (prekrytie m, 2H).

5-Amino-2-((2S)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidinylnitrobenzén

Použitím v podstate postupu pre ekvivalentný medziprodukt v príklade 86, pričom sa však vychádza z 33,5 g (0,103 mol) 3-fluór-4-((3S)-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidinylnitrobenzenu, sa získa cca 30 g požadovaného produktu ako olej s dostatočnou kvalitou na použitie bez ďalšieho čistenia.

MS (ESP): 296 (MH^+) pre $C_{15}H_{22}FN_3O_2$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,35 (s, 9H), 1,71 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,26 (m prekrytie H_2O , cca 1H), 3,97 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 6,25 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,51 (t, 1H), 7,03 (d, 1H).

5-Etoxykarbonylamino-2-((3S)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidinylnitrobenzén

Použitím v podstate postupu pre ekvivalentný medziprodukt z príkladu 86, pričom sa však vychádza z 30,4 g (0,103 mol) 5-amino-2-((3S)-3-*terc*-butoxykarbonylamino-1-pyrolidiny)fluórbenzénu, sa získa po vyzrážaní 30,4 g (0,103 mol) surového produktu. Tento produkt sa prečistí rozpustením v 500 ml toluénu, azeotropicky sa destiluje, až kým sa produkt nezačne zrážať, a potom ochladením a pridaním 500 ml izohexánu až do kompletného vyzrážania. Filtráciou sa získa 35,3 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 368 (MH^+) pre $C_{18}H_{26}FN_3O_4$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,21 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,77 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,30 (m prekrytie H_2C , 1H), 3,42 (tm, 1H), 4,02 (br, 1H), 4,08 (q, 2H), 6,63 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,08 (br, 1H), 7,22 (d, 1H), 9,38 (s, 1H)

3-[3-Fluór-4-((3S)-3-*terc*-butoxykarbonylamino-1-pyrolidiny)-
-fenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ón

35,2 g (0,096 mol) 5-etoxykarbonylamino-2-((3S)-3-*terc*-butoxykarbonylamino-1-pyrolidiny)fluórbenzénu sa rozpustí v 400 ml suchého tetrahydrofuránu ochladeného na teplotu $-70^\circ C$ pod dusíkom a po kvapkách sa pridá v priebehu 20 minút roztok *terc*-butoxidu lítneho pripraveného z 9,3 g (0,123 mol) *terc*-butanolu v 70 ml suchého tetrahydrofuránu a 66 ml (1,6M v izohexáne) *n*-butyllítia. Zmes sa mieša počas 20 minút, v priebehu 10 minút sa pridá 15,2 g (0,102 mol) (R)-glycidylbutyrátu v 20 ml tetrahydrofuránu, a teplota sa zvýši v priebehu 16 hodín na teplotu okolia. K zmesi sa pridá 10 ml MeOH, zmes sa mieša pri teplote okolia počas 10 minút a potom sa podrobí pôsobeniu zmesi 250 ml 5 % vodného hydrogenuhličitanu sodného a 500 ml EtOAc. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa dôkladne EtOAc a vodou a získa sa 19,5 g požadovaného produktu. Organická vrstva filtrátu sa oddelí, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa. Zvyšok sa zohrieva krátko so 100 ml EtOAc pri spätnom toku, ochladí sa a prefiltruje a získa sa 16,6 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 396 (MH^+) pre $C_{19}H_{26}FN_3O_5$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,37 (s, 9H), 1,79 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,24 (m prekrytie H_2O , 1H), 3,36 (m, 1H), 3,48 (tm, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,99 (t, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,71 (t, 1H), 7,08 (dd prekrytie br, 2H), 7,39 (dd, 1H).

3-[4-((3S)-3-terc-Butoxykarbonylamino-1-pyrolidinyl)-3-fluór-fenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví v podstate použitím metódy z príkladu 67, pričom sa vychádza z 3,95 g (10 mmol) 3-[4-((3S)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidinyl)-3-fluór-fenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu, a prečistením flash chromatografiou na silikagéli, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 20 % EtOAc v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja, odparia sa a zvyšok sa rekryštalizuje zo 100 ml toluénu a získa sa 2,34 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 463 (MH^+) pre $C_{22}H_{27}FN_4O_6$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,37 (s, 9H), 1,81 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,24 (t, 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,48 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 7,10 (dd prekrytie br, 1H), 7,38 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H).

Príklad 113

3-[4-((3S)-3-Acetamino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

170 mg (0,43 mmol) hydrochloridu 3-[4-((3S)-3-amino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa mieša v zmesi 5 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a 5 ml dichlórmetánu v ľadovom kúpeli. Po kvapkách sa pridajú 2 mmol anhydridu kyseliny octovej a zmes sa mieša počas 18 hodín, pričom sa teplota zvýši na teplotu okolia. Pridá sa

10 ml dichlórmetánu a zmes sa prefiltruje cez filtračný papier, organická vrstva sa odparí a kryštalizáciou z etanolu sa získa 108 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 405 (MH^+) pre $C_{19}H_{21}FN_4O_5$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,79 (s prekrytie m, 4H), 2,11 (hextet, 1H), 3,11 (dt, 1H), 3,24 (t, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,47 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,67 (d, 1H).

Príklad 114

3-[4-((3S)-3-Metylsulfónamino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-
-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

Použitím v podstate postupu uvedeného v príklade 113, pričom sa vychádza zo 170 mg (0,43 mmol) hydrochloridu 3-[4-((3S)-3-amino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)-oxazolidin-2-ónu a metánsulfonylchloridu, sa po triturácii dietyléterom a izohexánom získa 114 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 441 (MH^+) pre $C_{18}H_{21}FN_4O_6S$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,88 (hextet, 1H), 2,18 (hextet, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,31 (t, 1H), 3,36 (m prekrytie H_2O , cca 1H), 3,56 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,98 (hextet, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,47 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H).

Príklad 115

3-[4-((3S)-3-Metoxycarbonylamino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-
-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

Použitím v podstate postupu uvedeného v príklade 113, pri-

čom sa vychádza zo 170 mg (0,43 mmol) hydrochloridu 3-[4-((3S)-3-amino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)-oxazolidin-2-ónu a metylchloroformiátu, sa po triturácii dietyléterom a izohexánom získa 114 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 421 (MH^+) pre $C_{19}H_{21}FN_4O_6$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,82 (hextet, 1H), 2,11 (hextet, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,27 (m prekrytie H_2O , cca 1H), 3,39 (dd, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,84 (dd, 1H), 4,11 (t prekrytie m, 2H), 4,42 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,67 (d, 1H).

Príklad 116

3-[4-((3S)-3-Acetoxyacetylamo-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

Použitím v podstate postupu uvedeného v príklade 73, pričom sa vychádza z 300 mg (0,75 mmol) hydrochloridu 3-[4-((3S)-3-amino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)-oxazolidin-2-ónu a acetoxyacetylchloridu, sa po triturácii dietyléterom a izohexánom získa 240 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 463 (MH^+) pre $C_{21}H_{23}FN_4O_7$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,83 (hextet, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,13 (hextet, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,26 (m prekrytie H_2O , cca 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,66 (d, 1H).

Príklad 117

3-[4-((3S)-3-Hydroxyacetylamo-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

Použitím v podstate postupu uvedeného v príklade 74, pričom

sa vychádza zo 140 mg (0,3 mmol) 3-[4-((3S)-3-acetoxycetyl-amino-1-pyrolidiny)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)-oxazolidin-2-ónu, sa po triturácii vodou, dietyléterom a vysušení získa 125 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 421 (MH⁺) pre C₁₉H₂₁FN₄O₆.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,91 (hextet, 1H), 2,13 (hextet, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,29 (m prekrytie H₂O, cca 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,84 (dd, 1H), 4,13 (t, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,67 (d, 1H).

Príklad 118

3-{4-[(3S)-3-(2,2-Dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-ylkarbonylamino)-1-pyrolidiny]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

270 mg (0,67 mmol) hydrochloridu 3-[4-((3S)-3-amino-1-pyrolidiny)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa mieša v 5 ml pyridínu pri teplote miestnosti. Potom sa pridá po kvapkách 270 mg (cca 50 %, 0,85 mmol) roztoku 2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-ylkarbonylchloridu v 2 ml dichlórmetánu a zmes sa mieša počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozdelí medzi 20 ml EtOAc a 20 ml vody. Organická vrstva sa premyje 5 % vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného, solankou, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa. Zvyšok sa azeotropicky destiluje s 15 ml toluénu a prečistí sa chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut[®], pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 100 % EtOAc v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparením sa získa 205 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 491 (MH⁺) pre C₂₃H₂₇FN₄O₇.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,32 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,91 (hextet, 1H), 2,13 (hextet, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,29 (m prekrytie H₂O, cca 1H),

3,38 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 4,14 (t prekrytie m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,43 (prekrytie m, 3H), 5,04 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,69 (d, 1H).

Príklad 119

3-{4-[(3S)-3-(2(S),3-Dihydroxypropanoylamino)-1-pyrrolidiny]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

170 mg (0,35 mmol) 3-{4-[(3S)-3-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-(4S)-ylkarbonylamino)-1-pyrrolidiny]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa rozpustí v 6 ml tetrahydrofuránu a pôsobí sa naň 1 ml 2M vodnej kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa mieša pri teplote okolia počas 17 hodín. Po zriedení 10 ml MeOH sa pridajú 2 g MP-karbonátovej živice zachytávajúcej prechodne vzniknuté medziprodukty alebo vedľajšie produkty (Argonaut Technologies) a zmes sa mieša počas 1 hodiny. Živica sa odfiltruje, filtrát sa odparí a zvyšok sa trikrát odparí s 10 ml zmesi MeOH/voda (1 : 1) a tritúráciou s dietyléterom sa získa 125 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 451 (MH⁺) pre C₂₀H₂₃FN₄O₇.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,91 (hextet, 1H), 2,12 (hextet, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,28 (m prekrytie H₂O, cca 1H), 3,46 (prekrytie m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,84 (prekrytie m, 2H), 4,13 (t, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,68 (t, 1H), 5,02 (m, 1H), 5,49 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,69 (d, 1H).

Príklad 120

3-[4-((3S)-3-Amino-1-pyrrolidiny)-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]oxazolidin-2-ón

Použitím v podstate rovnakého postupu ako v príklade 113, pričom sa vychádza z 1 g (2,09 mmol) 3-[4-((3S)-3-terc-butoxy-

karbonylamino-1-pyrolidiny]-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]oxazolidin-2-ónu, sa získa 850 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme hydrochloridu.

MS (ESP): 380 (MH^+) pre $C_{16}H_{18}FN_5O_3S$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,06 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,42 (m prekrytie rozpúšťadlom, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,89 (dd, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,49 (br, 3H).

Medziprodukt pre túto zlúčeninu sa pripraví nasledovným spôsobom:

3-[4-((3S)-3-terc-Butoxykarbonylamino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]oxazolidin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 67, pričom sa vychádza z 2 g (5,06 mmol) 3-[4-((3S)-3-terc-butoxykarbonylamino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu, a prečistením chromatografiou na 90 g stĺpci silikagélu Biotage, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 5 % EtOAc v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja, odparia a zvyšok sa rekryštalizuje z 20 ml toluénu a získa sa 1,67 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 480 (MH^+) pre $C_{21}H_{26}FN_5O_5S$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,37 (s, 9H), 1,81 (hextet, 1H), 2,08 (hextet, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,26 (m prekrytie H_2O , cca 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,48 (t, 1H), 3,88 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,64 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 6,71 (t, 1H), 7,11 (dd prekrytie br, 2H), 7,48 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H).

Príklad 121

3-[4-((3S)-3-Acetamido-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-

-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]oxazolidin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako sa uvádza v príklade 115, pričom sa vychádza z 250 mg (0,60 mmol) hydrochloridu 3-[4-((3S))-3-amino-1-pyrolidinyl]-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]oxazolidin-2-ónu. Potom sa oddelí organická vrstva, premyje sa vodným dihydrogenfosforečnanom amónnym (2 %), soľankou a vysuší sa nad síranom horečnatým. Odparením sa získa 170 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 422 (MH⁺) pre C₁₈H₂₀FN₅O₄S.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,79 (s prekrytie m, 4H), 2,11 (hextet, 1H), 3,26 (m prekrytie H₂O, cca 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,88 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,42 (s, 1H).

Príklad 122

3-[4-((3S))-3-Metánsulfónamino-1-pyrolidinyl]-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]oxazolidin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako sa uvádza v príklade 115, pričom sa vychádza z 250 mg (0,60 mmol) hydrochloridu 3-[4-((3S))-3-amino-1-pyrolidinyl]-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]-oxazolidin-2-ónu a metánsulfonylchloridu. Rovnakým spracovaním sa získa 183 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 458 (MH⁺) pre C₁₇H₂₀FN₅O₅S.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,87 (hextet, 1H), 2,20 (hextet, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,31 (t, 1H), 3,38 (m prekrytie H₂O, cca 1H), 3,56 (m, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H).

Príklad 123

3-[4-((3S)-3-Acetoxyacetyl-amino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-
-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]oxazolidin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako sa uvádza v príklade 73, pričom sa vychádza z 350 mg (0,84 mmol) hydrochloridu 3-[4-((3S))-3-amino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]-oxazolidin-2-ónu a acetoxyacetylchloridu. Potom sa oddelí organická vrstva, premyje sa 10 % vodným dihydrogenfosforečnanom amónnym, 5 % vodným hydrogenuhlčitanom sodným a vysuší sa nad síranom horečnatým. Odparením a tritúráciou s 10 ml zmesi dietyléter/izohexán (1 : 1) sa získa 187 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 480 (MH⁺) pre C₂₀H₂₂FN₅O₈.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,86 (hextet, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,14 (hextet, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,26 (m prekrytie H₂O, cca 1H), 3,42 (m, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,89 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,33 (hextet, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,67 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,45 (s, 1H).

Príklad 124

3-[4-((3S)-3-Hydroxyacetyl-amino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-
-5(R)-(izoxazol-3-yl)oxymetyl]oxazolidin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako sa uvádza v príklade 74, pričom sa vychádza zo 136 mg (0,28 mmol) 3-[4-((3S))-3-acetoxyacetyl-amino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]oxazolidin-2-ónu. Odparením reakčnej zmesi a tritúráciou zvyšku vodou sa získa 0,27 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 438 (MH⁺) pre C₁₈H₂₀FN₅O₅S.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,92 (hextet, 1H), 2,16 (hextet, 1H), cca 3,20

(m prekrytie H₂O, cca 3H), 3,51 (m prekrytie H₂O, cca 1H), 3,81 (s, 2H), 3,91 (dd, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,38 (hextet, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,45 (s, 1H).

Príklad 125

3-[4-((3S)-3-Metokyskarbonylamino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]oxazolidin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako sa uvádza v príklade 115, pričom sa vychádza zo 152 mg (0,37 mmol) hydrochloridu 3-[4-((3S))-3-amino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]-oxazolidin-2-ónu. Spracovaním a tritúráciou s dietyléterom sa získa 53 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 438 (MH⁺) pre C₁₈H₂₀FN₅O₅S.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,83 (hextet, 1H), 2,12 (hextet, 1H), 3,16 (m 1H), 3,28 (m prekrytie H₂O, cca 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,53 (s prekrytie m, 4H), 3,89 (dd, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,64 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

Príklad 126

3-[4-((3S)-(2,2-Dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-ylkarbonylamino)-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]-oxazolidin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako sa uvádza v príklade 115, pričom sa vychádza z 336 mg (0,81 mmol) hydrochloridu 3-[4-((3S))-3-amino-1-pyrolidinyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]-oxazolidin-2-ónu. Spracovaním a chromatografiou sa získa 210 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 508 (MH⁺) pre C₂₂H₂₆FN₅O₆S.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,32 (s, 3H), 1,38 (s, 2H), 1,89 (hextet, 1H), 2,13 (hextet, 1H), 3,21 (m prekrytie H₂O, cca 2H), 3,38 (t, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,12 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,64 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Príklad 127

3-{4-[(3S)-3-(2(S),3-Dihydroxypropanoylamino)-1-pyrrolidinyl]-3-fluórfenyl}-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]oxazolidin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako sa uvádza v príklade 119, pričom sa vychádza zo 165 mg (0,33 mmol) 3-{4-[(3S)-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-yl-karbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-3-fluórfenyl}-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)oxymetyl]oxazolidin-2-ónu. Vodno-organické podiely sa podrobia pôsobeniu tuhého uhličitanu draselného, potom sa prefiltrujú a odparia sa dosucha a zvyšok sa trituruje dietyléterom a získa sa 90 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 468 (MH⁺) pre C₁₉H₂₂FN₅O₆S.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,92 (hextet, 1H), 2,13 (hextet, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,30 (m prekrytie H₂O, cca 1H), 3,48 (prekrytie m, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,90 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,34 (hextet, 1H), 4,66 (prekrytie m, 3H), 5,07 (m, 1H), 5,48 (br, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).

Príklad 128

3-{4-[4-(6-Kyano-3-pyridazinyl)piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

398 mg (1,0 mmol) 3-{4-[4-(6-kyano-3-pyridazinyl)piperazin-

-1-yl]-3-fluórfenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu, 93,5 mg (1,1 mmol) 3-hydroxyizoxazolu a 328 mg (1,25 mmol) trifenylfosfinu sa suspenduje za miešania v 10 ml suchého tetrahydrofuránu. Injekčnou striekačkou sa po kvapkách pridá 242 mg (1,2 mmol) diizopropylazodikarboxylátu a zmes sa mieša pri teplote okolia počas 30 minút. Reakčná zmes sa prefiltruje, odparí sa dosucha, rozpustí sa v zmesi EtOAc/izohexán (1 : 1) a prečistí sa na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut®, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 75 do 100 % EtOAc v izohexáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparením sa získa 120 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 466 (MH^+) pre $C_{22}H_{20}FN_7O_4$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,08 (t, 4H), 3,89 (prekrytie m, 5H), 4,16 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,67 (d, 1H).

Medziprodukty pre túto zlúčeninu sa pripravlia nasledovne:

3-[3-Fluór-4-(piperazin-1-yl)fenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ón hydrochlorid

43,1 g (0,11 mol) 3-[3-fluór-4-(4-terc-butoxykarbonylpiperazin-1-yl)fenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu (WO 93/23384) sa suspenduje miešaním a pod dusíkom v 1000 ml etanolu. Pomaly sa pridá 400 ml 3,8M etanolickeho roztoku chlorovodíka a získa sa roztok. Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 18 hodín. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa 3 x 250 ml dietyléteru a vysušením sa získa zlúčenina uvedená v názve. Ďalšia časť produktu sa získa odparením materských lúhov. Celkový výťažok je 38,7 g.

MS (ESP): 296 (MH^+) pre $C_{14}H_{18}FN_3O_3$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,17 (m, 8H), 3,53 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,79 (dd, 1H), 4,03 (t, 1H), 4,66 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 9,39 (br s, 2H).

3-{4-[4-(6-Kyano-3-pyridaziny]piperazin-1-yl]-3-fluórfenyl}-
-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ón

6,63 g (20 mmol) hydrochloridu 3-[3-fluór-4-(piperazin-1-yl)fenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu sa suspenduje miešaním pod dusíkom v 200 ml acetonitrilu a pridá sa 4,44 g (44 mmol) trietylamínu. Zmes sa mieša počas 10 minút, pridá sa 2,79 g (20 mmol) 3-chlór-6-kyanopiperazínu a zmes sa zohrieva pri spatnom toku počas 18 hodín. Po ochladení sa tuhá látka odfiltruje, premyje sa 3 x 150 ml vody a 2 x 150 ml dietyléteru a získa sa 6,3 g zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 398 (MH⁺) pre C₂₀H₂₀FN₅O₃.

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,03 (t, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,78 (t prekrytie m, 5H), 4,03 (t, 1H), 4,66 (m, 1H), 5,18 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H).

Príklad 129

3-[3-Fluór-4-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiazolyl)oxymetyl)oxazolidin-2-ón

Použitím v podstate rovnakého postupu ako postupu pre meziprodukt z príkladu 65, pričom sa však vychádza z 582 mg (2,0 mmol) 3-[3-fluór-4-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu, a prečistením na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut⁺, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 10 % MeOH v dichlórmetáne, sa pripraví 160 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 376 (MH⁺) pre C₁₆H₁₄FN₅O₃S.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,15 (s, 3H), 4,02 (dd, 1H), 4,27 (t, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,72 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,74 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H).

Príklad 130

3-[4-(4-Hydroxymetylimidazol-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyloxy)metyloxadolidin-2-ón

Použije sa v podstate rovnaký postup ako pre medziprodukt z príkladu 65, pričom sa však vychádza z 842 mg (2,0 mmol) 3-[4-(4-terc-butyldimetylsilyloxymetylimidazol-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu a 224 mg (2,2 mmol) 3-hydroxy-1,2,5-tiadiazolu. Po odfiltrovaní redukovanej azozlúčeniny sa na roztok pôsobí 10 % TFA v 10 ml acetonitrilu, potom sa roztok odparí dosucha a prečistením na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut®, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 20 % MeOH v dichlórmétáne, sa získa 65 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 392 (MH⁺) pre C₁₆H₁₄FN₅O₄S.

NMR (DMSO-d₆) δ: 4,02 (dd, 1H), 4,27 (t, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,60 (br, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,72 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

Príklad 131

3-{4-[1-(2,2-Dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-yl)metyloxykarbonyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxy)metyloxadolidin-2-ón

144 mg (0,36 mmol) hydrochloridu 3-[4-(1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl)-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxy)metyloxadolidin-2-ónu sa mieša v 5 ml dichlórmétanu pri teplote okolia a potom sa na zmes pôsobí 67 mg (0,52 mmol) diizopropyletylamínu a získa sa roztok. Po kvapkách sa pridá roztok 202 mg (0,68 mmol) (4S)-2,2-dimetyl-4-(1,3-dioxolán)metyl-4-nitrofenylkarbonátu v 2,5 ml dichlórmétanu a zmes sa mieša počas 18 hodín. Zmes sa zriedi 10 ml dichlórmétanu a premyje sa 4 x 15 ml vody. Po vysušení nad síranom horečnatým sa zvyšok po odparení prečistí na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut®, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 5 % MeOH v dichlórmétáne.

Relevantné frakcie sa spoja a po odparení sa získa 152 mg požadovaného produktu.

MS (ESP): 518 (MH^+) pre $C_{25}H_{28}FN_3O_8$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,26 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,69 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,02 (prekrytie m, 4H), 4,11 (dd, 1H), 4,20 (t, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,49 (dd, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,98 (br s, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H).

Příklad 132

3-{4-[1-(2(S),3-Dihydroxypropyloxykarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)-oxazolidin-2-ón

130 mg (0,25 mmol) 3-{4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-ylmetoxykarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)-oxazolidin-2-ónu sa rozpustí v 5 ml tetrahydrofuránu, podrobí sa pôsobeniu 2 ml 2M kyseliny chlorovodíkovej a mieša sa pri teplote miestnosti počas 72 hodín. Pridá sa nadbytok uhličitanu draselného, aby sa odstránila kyselina, a voda a roztok sa prefiltruje. Filtrát sa odparí a zvyšok sa prečistí na 10 g stĺpci silikagélu Biotage, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 10 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparením sa získa 103 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 478 (MH^+) pre $C_{22}H_{24}FN_3O_8$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,42 (m, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,93 (prekrytie m, 2H), 4,06 (prekrytie m, 3H), 4,19 (t, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,59 (t, 1H), 4,84 (d, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,99 (br s, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,78 (d, 1H).

Příklad 133

3-{4-[1-(2,2-Dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-ylmetoxykarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl]-3,5-difluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxy-metyl)oxazolidin-2-ón

Použitím v podstate rovnakého postupu ako v príklade 131, pričom sa však vychádza zo 151 mg (0,36 mmol) hydrochloridu 3-[4-(1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl)-3,5-difluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu, sa získa 170 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 536 (MH⁺) pre C₂₅H₂₇F₂N₃O₈.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,26 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,69 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 4,03 (prekrytie m, 4H), 4,12 (dd, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 5,85 (br s, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 8,67 (d, 1H).

Príklad 134

3-{4-[1-(2(S),3-Dihydroxypropyloxykarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl]-3,5-difluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

Použitím v podstate rovnakého postupu ako v príklade 132, pričom sa však vychádza zo 140 mg (0,26 mmol) 3-{4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-ylmetoxykarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl]-3,5-difluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu, sa získa 116 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 496 (MH⁺) pre C₂₂H₂₃F₂N₃O₉.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,32 (m, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,66 (dd, 1H), 3,94 (prekrytie m, 2H), 4,06 (prekrytie m, 3H), 4,19 (t, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,57 (t, 1H), 4,85 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,87 (br s, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 8,78 (d, 1H).

Príklad 135

3-{4-[1-(2-Hydroxyetoxykarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

200 mg (0,118 mmol) na živicu naviazaného 3-{4-[1-(2-hydroxyetoxykarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu sa nechá na napučať v 2 ml dichlórmetánu počas 1 hodiny. Rozpúšťadlo sa odstráni a živica sa spracuje 2 ml TFA (1 % v dichlórmetáne), aby sa vyvinula červená farba z naviazaného tritylového katiónu. Živica sa premyje 6 x 1 ml dichlórmetánu a spojené premývacie kvapaliny sa odparia dosucha, potom sa azeotropicky destilujú s tromi dávkami zmesi izohexán/etylacetát, a získa sa 46 mg zlúčeniny uvedenej v názve ako biely prášok.

MS (ESP): 448 (MH⁺) pre C₂₁H₂₂FN₃O₇.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,42 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,92 (dd, 1H), 4,02 (m, 4H), 4,19 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H).

Medziprodukt pre túto zlúčeninu sa pripraví nasledovne:

Na živicu naviazaný 2-hydroxymetyl-4-nitrofenylkarbonát

400 mg (0,236 mmol) etylénglykol-2-chlórtritylovej živice (Novabiochem, polystyrénový hlavný reťazec, 0,59 mmol/g) sa nechá napučať v 2 ml dichlórmetánu premytom bázou počas 30 minút. Rozpúšťadlo sa odstráni a pridá sa vopred pripravený roztok 237 mg (1,18 mmol) 4-nitrofenylchloroformiátu a 357 mg (3,54 mmol) trietylaminu v 2 ml dichlórmetánu premytom bázou a živica sa premyje 6 x 1 ml dichlórmetánu, potom 2 x 2 ml dietyléteru a získa sa zlúčenina uvedená v názve.

IR (jedno zrnko) ν: 1767 cm⁻¹.

Na živicu naviazaný 3-{4-[1-(2-hydroxyetoxykarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl]-3-fluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)-oxazolidin-2-ón

200 mg (0,118 mmol) na živici naviazaného 2-hydroxyetyl-4-nitrofenylkarbonátu sa nechá napučať v 2 ml dichlórmetánu premytom bázou počas 30 minút. Rozpúšťadlo sa odstráni a pridá sa vopred pripravený roztok 233 mg (0,59 mmol) hydrochloridu 1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl-3-fluórfenyl]-5(R)-(izoxazol-3-yl-oxymetyl)oxazolidin-2-ónu a 227 mg (1,77 mmol) diizopropyletylaminu v 3 ml dichlórmetánu premytom bázou a zmes sa trepe počas 6 hodín. Rozpúšťadlo a reakčné zložky sa odstraňujú a živica sa premyje 6 x 1 ml dichlórmetánu, potom 2 x 2 ml dietyléteru a získa sa zlúčenina uvedená v názve.

IR (jedno zrnko) ν : 1761, 1695 cm^{-1} .

Príklad 136

3-{4-[1-(2-Hydroxyetoxykarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl]-3,5-difluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxy-metyl)oxazolidin-2-ón

Použitím rovnakého spôsobu ako v príklade 135, pričom sa však vychádza z 200 mg (0,118 mmol) na živicu naviazaného 3-{4-[1-(2-hydroxyetoxykarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl]-3,5-difluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxy-metyl)oxazolidin-2-ónu, sa získa 44 mg zlúčeniny uvedenej v názve ako guma.

MS (ESP): 466 (MH^+) pre $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_7$.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2,30 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,90 (dd, 1H), 4,03 (m, 4H), 4,18 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,32 (dd, 2H), 8,66 (d, 1H).

Medziprodukt pre túto zlúčeninu sa pripraví nasledovne:

Na živicu naviazaný 3-{4-[1-(2-hydroxyetoxykarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl]-3,5-difluórfenyl}-5(R)-(izoxazol-3-yloxy-metyl)oxazolidin-2-ón

Použitím rovnakého postupu ako v príklade 72, pričom sa však vychádza z 244 mg (0,118 mmol) 3-{4-[1-(2-hydroxyetoxykarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl]-3,5-difluórfenyl}-

-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ónu, sa získa zlúčením uvedená v názve.

IR (jedno zrnko) ν : 1764, 1696 cm^{-1} .

Príklad 137

3-[4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl)-3,5-difluórfenyl]-5-(3-metyl-5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

1,28 g (3,2 mmol) 3-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl)-3,5-difluórfenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu, 291 mg (3,5 mmol) 3-metyl-5-hydroxyizoxazolu a 0,97 g (4,8 mmol) tributylfosfínu sa rozpustí miešaním v 20 ml suchého tetrahydrofuránu pod dusíkom. Zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli a po kvapkách sa v priebehu 10 minút pridá 1,21 g (4,8 mmol) 1,1'-(azodikarbonyl)-dipiperidínu. Roztok sa mieša počas 18 hodín, pričom sa necná teplota vystúpiť na teplotu okolia. Redukovaná azozlúčenina sa odfiltruje a roztok sa odparí dosucha. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na 90 g stĺpci silikagélu Biotage, pričom sa eluuje zmesou dietyléter/dichlórmetán (1 : 1). Relevantné frakcie sa spoja a odparením sa získa 0,58 g produktu uvedeného v názve. Východiskový izoxazol sa opisuje v Bull. Soc. Chim. France, 1970, 2690.

MS (ESP): 482 (MH^+) pre $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$.

NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,20 (s, 3H), 2,43 (br s, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,95 (dd, 2H), 4,13 (t, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,97 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,37 (m, 1H).

Príklad 138

3-[3-Fluór-4-(4-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-[5-(1,2,3-triazolyl)tionometyl]oxazolidin-2-ón

369 mg (1 mmol) 3-[3-fluór-4-(4-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-metánsulfonyloxymetyloxazolidin-2-ónu (príklad 141) a

186 mg (1,5 mmol) sodnej soli 5-merkapt-1,2,3-triazolu sa rozpustí v 7 ml DMF a zmes sa zohrieva na teplotu 75 °C počas 1 hodiny. Zmes sa zriedi 25 ml 5 % roztoku hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje sa 50 ml EtOAc, premyje sa 2 x 15 ml vody, 15 ml soľanky, vysuší sa nad síranom horečnatým a prečistí sa na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 10 % MeOH v dichlórmetáne, a získa sa 110 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 375 (MH⁺) pre C₁₆H₁₅FN₆O₂S.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,14 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,91 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 4,89 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 15,23 (br, 1H).

Príklad 139

3-[3-Fluór-4-(4-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-[5-(1-metyltetrazolyl)tiometyl]oxazolidin-2-ón

Použitím rovnakého postupu ako v príklade 138, pričom sa však vychádza zo 174 mg (1,5 mmol) 1-metyl-5-merkaptotetrazolu, sa získa 220 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 390 (MH⁺) pre C₁₆H₁₆FN₇O₂S.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,16 (s, 3H), 3,73 (d, 1H), 3,96 (s prekrytie dd, 4H), 4,28 (t, 1H), 5,04 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H).

Príklad 140

3-[4-(4-Metylimidazol-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)metyl]oxazolidin-2-ón

Suspenzia 72 mg (1,5 mmol) hydridu sodného (50 % v oleji) v 7 ml DMF sa mieša pod dusíkom a pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 153 mg (1,5 mmol) 3-hydroxy-1,2,5-tiadiazolu a v miešaní sa pokračuje počas 10 minút. Potom sa pridá 369 mg (1 mmol)

3-[3-fluór-4-(4-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-metánsulfonyl-oxymetyloxazolidin-2-ónu a zmes sa zahrieva na teplotu 75 °C počas 2 hodín. Zmes sa zriedi 25 ml 5 % roztoku hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje sa 50 ml EtOAc, premyje sa 2 x 15 ml vody, 15 ml solanky, vysuší sa nad síranom horečnatým a prečistením chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut⁺, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 10 % MeOH v dichlórmetáne, sa získa 330 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 376 (MH⁺) pre C₁₆H₁₄FN₅O₃S.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,17 (s, 2H), 4,02 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 4,80 (m, 2H), 5,16 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Príklad 141

3-[4-(5-Metylimidazol-1-yl)-3-fluórfenyl]-5(R)-[3-(1,2,5-tiadiazolyl)metyl]oxazolidin-2-ón

110 mg (2,75 mmol) hydridu sodného (60 % v oleji) sa pridá k roztoku 229 mg (2,7 mmol) 3-hydroxyizoxazolu v 15 ml DMF pod dusíkom a pri teplote 0 °C a zmes sa mieša počas 15 minút. Potom sa pridá roztok 680 mg (1,8 mmol) 3-[3-fluór-4-(5-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-metánsulfonyloxymetyloxazolidin-2-ónu v 7 ml DMF a zmes sa mieša počas 18 hodín pri teplote okolia. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa rozpustí v 50 ml EtOAc, premyje sa 2 x 30 ml vody, 15 ml solanky, vysuší sa nad síranom horečnatým a prečistí sa chromatografiou na 10 g stĺpci silikagélu Mega Bond Elut⁺, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 0 do 3 % MeOH v dichlórmetáne, a získa sa 149 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 359 (MH⁺) pre C₁₇H₁₃FN₄O₄.

NMR (CDCl₃) δ: 2,12 (s, 3H), 4,03 (dd, 1H), 4,21 (t, 1H), 4,53 (dd, 1H), 4,61 (dd, 1H), 5,08 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H),

8,16 (d, 1H).

Medziprodukty pre zlúčeniny z príkladov 106, 140 a 141 sa pripravujú nasledovne:

3-Fluór-4-(4-metylimidazol-1-yl)nitrobenzén a
3-fluór-4-(5-metylimidazol-1-yl)nitrobenzén

45,1 g (0,55 mol) 4-metylimidazolu a 161 g (1,25 mol) N,N-diizopropyletylamínu sa rozpustí v 800 ml acetonitrilu a pridá sa 79,5 g (0,5 mol) 3,4-difluórnitrobenzénu. Zmes sa mieša a zahrieva pri spätnom toku pod dusíkom počas 24 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa rozpustí v 800 ml EtOAc, premyje sa 400 ml vody, 200 ml solanky a vysuší sa nad síranom horečnatým. Zvyšok sa rozpustí v 250 ml toluénu, spracuje sa s aktívnym uhlím, prefiltruje sa a zriedi sa 75 ml horúceho cyklohexánu, čím vykryštalizuje 64,7 g 3-fluór-4-(4-metylimidazol-1-yl)nitrobenzénu.

MS (ESP): 222 (MH^+) pre $C_{10}H_8FN_3O_2$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,18 (s, 3H), 7,29 (t, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H).

Materské lúhy sa odparia a chromatografujú sa na 90 g stĺpci silikagélu Biotage, pričom sa eluuje gradientom od dichlórmetánu k zmesi dichlórmetán/acetonitril 1 : 1. Relevantné frakcie sa odparia a získa sa zmes 8 g 2 : 1 5-metyl- a 4-metylizomérov. Táto zmes sa spracuje HPLC na silikagéli Merck Lichro Prep, pričom sa eluuje zmesou EtOAc/MeOH (95 : 5) pri prietoku 400 ml/min, čím sa oddelí 5,2 g 3-fluór-4-(5-metylimidazol-1-yl)nitrobenzénu.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,09 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,42 (dd, 1H).

MS (ESP): 222 (MH^+) pre $C_{10}H_8FN_3O_2$.

5-Amino-2-(4-metylimidazol-1-yl)fluórbenzén

64,7 g (0,293 mol) 3-fluór-4-(4-metylimidazol-1-yl)nitrobenzénu sa rozpustí v zmesi 200 ml MeOH a 800 ml tetrahydrofuránu, ochladí sa pod dusíkom na teplotu 0 °C a podrobí sa spracovaniu s 99,3 g formiátu amónneho a potom 2,5 g paládia (10 %) na aktívnom uhlí. Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 48 hodín, prefiltruje sa cez Celit, Celit sa premyje 200 ml MeOH a filtrát sa odparí dosucha. Zvyšok sa rozdelí medzi 800 ml EtOAc a 250 ml 10 % vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva sa oddelí, premyje sa 250 ml soľanky, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparením sa získa 50,6 g zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 192 (MH⁺) pre C₁₀H₁₀FN₃.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,12 (s, 3H), 5,60 (br s, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,60 (s, 1H).

5-Amino-2-(5-metylimidazol-1-yl)fluórbenzén

Použitím v podstate rovnakého postupu ako pre 4-metylizomér, pričom sa však vychádza z 5,2 g (23,5 mmol) 3-fluór-4-(5-metylimidazol-1-yl)nitrobenzénu, sa získa 3,45 g zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 192 (MH⁺) pre C₁₀H₁₀FN₃.

5-Benzyloxykarbonylamino-2-(4-metylimidazol-1-yl)fluórbenzén

50,6 g (0,265 mol) 5-amino-2-(4-metylimidazol-1-yl)fluórbenzénu sa rozpustí v 800 ml suchého dichlórmetánu pod dusíkom a ochladí sa na teplotu -5 °C. Potom sa pridá 26,1 g (0,33 mol) pyridínu a počas 30 minút 49,9 g (0,292 mol) benzylchloroformiátu. Zmes sa mieša počas 16 hodín, pričom sa teplota nechá vystúpiť na teplotu miestnosti. Pridá sa 350 ml 5 % hydrogenuhličitanu sodného, organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa znovu extrahuje 2 x 200 ml dichlórmetánu a spojené organické podiely sa vysušia nad síranom horečnatým. Po filtrácii a odparení sa zvyšok rekryštalizuje z 300 ml toluénu a získa sa 80 g zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 326 (MH^+) pre $C_{18}H_{16}FN_3O_2$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,15 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,48 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 10,15 (br s, 1H).

5-Benzylloxykarbonylamino-2-(5-metylimidazol-1-yl)fluórbenzén

Použitím v podstate rovnakého postupu ako pre 4-metyl-izomér, pričom sa však vychádza z 3,45 g (18,1 mmol) 5-amino-2-(5-metylimidazol-1-yl)fluórbenzénu, sa po triturácii surového produktu v zmesi dietyléter/izohexán 1 : 1 získa 3,35 g zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (ESP): 326 (MH^+) pre $C_{18}H_{16}FN_3O_2$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,00 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,37 (prekrytie m, 7H), 7,61 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 10,21 (br s, 1H).

3-[3-Fluór-4-(4-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-hydroxymetyl-oxazolidin-2-ón

54 g (0,166 mol) 5-benzylloxykarbonylamino-2-(4-metylimidazol-1-yl)fluórbenzénu sa rozpustí pod dusíkom v zmesi 600 ml suchého tetrahydrofuránu a 100 ml 1,3-dimetyl-2,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinónu ochladenej na teplotu -70°C a zmes sa po drobí pôsobeníu roztoku 114 ml (1,6M v izohexáne) *n*-butyllítia v priebehu 30 minút. Zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote -70°C a v priebehu 15 minút sa pridá roztok 26,35 g (0,183 mol) (R)-glycidylbutyrátu v 50 ml suchého tetrahydrofuránu. V miešaní sa pokračuje počas 16 hodín, pričom sa teplota necná zvýšiť na teplotu okolia. Zmes sa podrobí pôsobeníu 500 ml 5 % vodného hydrogenuhlčitanu sodného a 800 ml EtOAc, nerozpustené tuhé látky sa odstránia a po premytí dietyléterom sa získa 16,3 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Vodná vrstva sa ďalej extrahuje 2 x 750 ml EtOAc, spojené extrakty sa vysušia nad síranom horečnatým a po odparení sa zvy-

šok tritureuje dietyléterom. Vzniknutá tuhá látka sa prekryštalizuje z etanolu a získa sa 10,9 g produktu.

MS (ESP): 292 (MH^+) pre $C_{14}H_{14}FN_3O_3$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,13 (s, 3H), 3,56 (dd, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 4,11 (t, 1H), 4,73 (m, 1H), 5,21 (br, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H).

3-[3-Fluór-4-(5-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-hydroxymetyl-oxazolidin-2-ón

3,2 g (9,85 mmol) 5-benzyloxykarbonylamino-2-(5-metylimidazol-1-yl)fluórbenzénu sa rozpustí pod dusíkom v 40 ml suchého tetrahydrofuránu ochladenému na teplotu $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a zmes sa podrobí pôsobeniu roztoku 6,81 ml (1,6M v izohexáne) *n*-butyllítia. Zmes sa mieša počas 20 minút pri teplote $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pri tejto teplote sa pridá roztok 1,57 g (10,09 mmol) (R)-glycidylbutyrátu. V miešaní sa pokračuje počas 16 hodín, pričom sa teplota nechá zvýšiť na teplotu okolia. Zmes sa podrobí pôsobeniu 10 ml MeOH, mieša sa počas 15 minút a potom sa vyleje do 100 ml 5 % vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje sa 3 x 40 ml EtOAc. Spojené extrakty sa premyjú 20 ml solanky, vysušia sa nad síranom horečnatým a po odparení sa zvyšok prečistí chromatografiou na 20 g stĺpci silikagélú Mega Bond Elut, pričom sa eluuje gradientom so zvyšujúcou sa polaritou od 5 do 10 % MeOH v dichlórmetáne. Relevantné frakcie sa spoja a odparia sa a získa sa 0,86 g požadovaného produktu.

MS (ESP): 292 (MH^+) pre $C_{14}H_{14}FN_3O_3$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,03 (s, 3H), 3,57 (dt, 1H), 3,69 (dt, 1H), 3,87 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,74 (m, 1H), 5,22 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,50 (prekrytie m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,75 (t, 1H).

3-[3-Fluór-4-(4-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-metánsulfonyloxymetyloxazolidin-2-ón

11,8 g (40,5 mmol) 3-[3-fluór-4-(4-metylimidazol-1-yl)fe-

nyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu sa mieša v zmesi 200 ml pyridínu a 4,86 g (48,2 mmol) trietylamínu pod dusíkom a v ľadovom kúpeli. Po kvapkách sa pridá 5,16 g (45 mmol) metánsulfonylchloridu a zmes sa mieša počas 2 hodín, pričom sa teplota zvýši na teplotu okolia. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa intenzívne mieša so zmesou 200 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (5 %) a 200 ml izohexánu. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a izohexánom a vysuší sa. Zvyšok sa rekryštalizuje z 200 ml horúceho acetónu zriedeného s 300 ml izohexánu a získa sa 11,7 g zlúčeniny uvedenej v názve s teplotou topenia 151-153 °C.

MS (EI): 369 (M^+) pre $C_{15}H_{16}FN_3O_5S$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,16 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,88 (dd, 1H, 4,24 (t, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,54 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,85 (t, 1H).

3-[3-Fluór-4-(5-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-metánsulfonyloxy-metyloxazolidin-2-ón

0,86 g (2,96 mmol) 3-[3-fluór-4-(5-metylimidazol-1-yl)fenyl]-5(R)-hydroxymetyloxazolidin-2-ónu sa mieša v zmesi 30 ml pyridínu a 0,36 g (3,55 mmol) trietylamínu pod dusíkom a v ľadovom kúpeli. Po kvapkách sa pridá 0,37 g (3,26 mmol) metánsulfonylchloridu a zmes sa mieša počas 2 hodín, pričom sa teplota zvýši na teplotu okolia. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozpustí v 50 ml dichlórmétanu a premyje sa 25 ml vodného hydrogenuhličitanu sodného (5 %), 2 x 25 ml vody, 20 ml solanky a vysuší sa nad síranom horečnatým. Zvyšok sa odparí a triture sa dietyléterom a získa sa 0,68 g zlúčeniny uvedenej v názve.

MS (EI): 370 (MH^+) pre $C_{15}H_{16}FN_3O_5S$.

Príklad 142

5(R)-1,2,5-Tiadiazol-3-yloxy-metyl-3-[4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón

0,22 g (1,1 mmol) diizopropylazodikarboxylátu sa pridá po

kvapkách pri teplote okolia k miešanému roztoku 0,275 g (0,93 mmol) 5(R)-hydroxymetyl-3-[4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidín-2-ónu (WO 97/09328), 0,112 g (1,1 mmol) 3-hydroxy-1,2,5-tiadiazolu (Weinstock a kol.: J. Org. Chem., 32, 2823 (1967)) a 0,288 mol (1,1 mmol) trifenyľfosfínu v 7 ml suchého THF. Roztok sa nechá stát počas 1,5 hodiny. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa prečistí flash chromatografiou, pričom sa eluuje zmesou EtOAc/izohexán (1 : 1), a získa sa 0,256 g (73 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme tuhej látky s teplotou topenia 146-148 °C.

MS: 378 (MH⁺).

NMR: 2,4 (1H, br s), 3,78 (3H, t), 3,96 (1H, m), 4,2 (3H, m), 4,66 (2H, m), 5,1 (1H, m), 6,05 (1H, s), 7,27-7,5 (3H, m), 8,41 (1H, s).

Príklad 143

5(R)-(3-Metyl-1,2,5-oxadiazol-5-oxid-4-yl)oxymetyl-3-[4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidín-2-én

28 mg (0,69 mmol) hydridu sodného (60 % suspenzia v minerálnom oleji) sa pridá po častiach k roztoku 0,2 g (0,69 mmol) 3-[4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidín-2-ónu v 3 ml suchého dimetoxetánu a zmes sa mieša počas 40 minút. Po častiach sa v priebehu 5 minút pridá 0,1 g (0,69 mmol) 3-metyl-4-nitro-1,2,5-oxadiazol-5-oxidu (Nikolajeva a kol., Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Chim. 965 (1972)) a zakalený roztok sa mieša počas 40 minút. Pridá sa 20 ml vody a zmes sa extrahuje trikrát EtOAc. Spojené extrakty sa vysušia filtráciou cez filtračný papier (Whatman IPS) a potom sa odparia. Zvyšok sa prečistí flash chromatografiou, pričom sa eluuje zmesou EtOAc/izohexán (7 : 3), a získa sa 0,112 g (41 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako tuhá látka s teplotou topenia 138-140 °C.

NMR (CDCl₃): 2,07 (3H, s), 2,5 (2H, br s), 3,91 (3H, t), 4,2 (1H, t), 4,31 (2H, m), 4,62 (2H, m), 5,06 (1H, m), 6,05 (1H, s),

7,2-7,42 (3H, m).

Príklad 144

5(R)-(2-Metyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)oxymetyl-3-[4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón

28 mg (0,69 mmol) hydridu sodného (60 % suspenzia v minerálnom oleji) sa pridá k roztoku 0,2 g (0,69 mmol) 5(R)-hydroxymetyl-3-[4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ónu v 5 ml DMSO a zmes sa mieša počas 1 hodiny. Pridá sa 0,11 g (0,69 mmol) 2-metyl-5-sulfonylmetyl-1,3,4-oxadiazolu (R. B. Woodward a kol., J. Am. Chem. Soc. 105, 904 (1983)) a roztok sa zahrieva na teplotu 110 °C počas 9 hodín. Pridá sa 40 ml vody a zmes sa extrahuje trikrát EtOAc. Spojené extrakty sa vysušia filtráciou cez filtračný papier (Whatman IP) a odparia sa. Zvyšok sa prečistí flash chromatografiou, pričom sa eluuje najskôr EtOAc a potom zmesou EtOAc/MeOH (20 : 1), a získa sa 23 mg (9 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako tuhá látka s teplotou topenia 146-147 °C.

MS: 376 (MH⁺).

NMR (CDCl₃): 2,41 (3H, s), 2,49 (2H, br s), 3,91 (3H, t), 4,18 (1H, t), 4,31 (2H, m), 4,7 (2H, m), 5,05 (1H, m), 6,04 (1H, s), 7,23 (2H, m), 7,4 (1H, s).

Príklad 145

5(R)-(5-Metoxycarbonylizoxazol-3-yl)oxymetyl-3-[4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón

Použitím postupu z príkladu 142, pričom sa však vychádza z 5-metoxycarbonyl-3-hydroxyzoxazolu, sa získa zlúčenina uvedená v názve vo výťažku 65 % ako tuhá látka s teplotou topenia 145-147 °C.

MS: 419 (MH⁺).

NMR (CDCl₃): 2,5 (2H, br s), 3,93 (3H, s + 3H, m), 4,18 (1H, t), 4,32 (2H, s), 4,59 (2H, m), 5,04 (1H, m), 6,06 (1H, s), 6,58 (1H, s), 7,24 (2H, m), 7,4 (1H, d).

Príklad 146

5(R)-1,2,5-Tiadiazol-3-yloxymetyl-3-(4-jódffenylo)oxazolidin-2-ón

0,67 g (2,64 mmol) jódu sa pridá po častiach k miešanému roztoku 0,7 g (2,53 mmol) 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-fenyloxazolidin-2-ónu a 0,727 g (3,29 mmol) trifluóracetátu strieborného v 4 ml acetonitrilu a 6 ml chloroformu. Zmes sa mieša počas 24 hodín bez prístupu svetla. Zmes sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa extrahuje EtOAc a extrakt sa premyje vodou, zriedeným amoniakom (0,1 ml 0,88SG amoniaku v 25 ml vody), vodou a solankou, vysuší sa nad síranom sodným a odparením sa získa 0,749 g (73 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako tuhá látka.

MS: 404 (MH⁺).

NMR: 2,41 (3H, s), 2,49 (2H, br s), 3,91 (3H, t), 4,18 (1H, t), 4,31 (2H, m), 4,7 (2H, m), 5,05 (1H, m), 6,04 (1H, s), 7,23 (2H, m), 7,4 (1H, s).

Nevyhnutný východiskový materiál, 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-fenyloxazolidin-2-ón, sa pripraví podľa postupu opísaného v príklade 142, pričom sa však vychádza z 5(R)-hydroxymetyl-3-fenyloxazolidin-2-ónu (W. A. Gregory a kol., J. Med. Chem. 32, 1673-1681 (1989)), a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako tuhá látka v výťažku 83 %.

MS: 278 (MH⁺).

NMR (CDCl₃): 4,0 (1H, m), 4,2 (1H, t), 4,68 (2H, m), 5,04 (1H, m), 7,18 (1H, t), 7,4 (2H, t), 7,55 (2H, d), 8,0 (1H, s).

Príklad 147

5(R)-1,2,5-Tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-(2,5-dihydrotiofén-1,1-dioxo-3-yl)fenyl]oxazolidin-2-ón

Zmes 0,6 g (1,49 mmol) 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-(4-jódofenyl)oxazolidin-2-ónu (príklad 146), 0,185 g (1,57 mmol) 2,5-dihydrotiofén-1,1-dioxidu, 0,26 ml (1,87 mmol) trietylaminu, 0,48 g (1,49 mmol) tetrabutylamóniumbromidu a 17 mg (0,0759 mmol) octanu paládnateho v 4 ml DMF sa zohrieva na teplote 60 °C počas 19 hodín pod dusíkom. Po ochladení sa zmes rozdelí medzi vodu a EtOAc a vodná vrstva sa dvakrát extrahuje EtOAc. Spojené extrakty sa premyjú soľankou a vodou, vysušia sa nad síranom sodným a odparia sa. Zvyšok sa tritureuje acetonitrilom a získa sa 71 mg (12 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako tuhá látka.

MS: 394 (MH⁺).

NMR (400 MHz): 4,0 (1H, m), 4,1 (2H, m), 4,25 (1H, t), 4,4 (2H, s), 4,7 (2H, m), 5,15 (1H, m), 6,57 (1H, s), 7,6 (4H, m), 8,45 (1H, s).

Príklad 148

5(R)-1,2,5-Tiadiazol-3-yloxymetyl-3-(3-fluór-4-[1-(2(S),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]fenyl)oxazolidin-2-ón

1 ml 1N vodnej HCl sa pridá k roztoku 0,154 g (0,32 mmol) 5(R)-(1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl)-3-(3-fluór-4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-yl)karbonyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]fenyl)oxazolidin-2-ónu v 3 ml THF a roztok sa nechá stáť počas 2 dní. Potom sa roztok odparí a zvyšok sa azeotropicky destiluje dvakrát s etanolom. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu Mega Bond Elut®, pričom sa eluuje najskôr dichlórmetánom a potom zmesou 2 % MeOH/dichlórmetán, a získa sa 37 mg (26 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako tuhá látka.

MS: 465 (MH⁺).

NMR (400 MHz): 2,5 (2H + DMSO), 3,3 (1H, s), 3,4 (1H, m), 3,5

(1H, m), 3,76 (1H, m), 4,0 (1H, t), 4,15 (1H, s), 4,26 (1H, t), 4,4 (1H, m), 4,8 (3H, m), 4,97 (1H, m), 5,18 (1H, m), 6,03 (1H, s), 7,32-7,46 (2H, m), 7,53 (1H, d), 8,47.

Nevyhnutný východiskový materiál sa pripraví podľa spôsobu opísaného v príklade 142, vychádza sa však z 5(R)-hydroxymetyl-3-{3-fluór-4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]fenyl}oxazolidin-2-ón (pripravený analogicky ako sa opisuje v príklade 11), a získa sa zlúčenina uvedená v názve vo výťažku 56 %.

MS: 505 (MH⁺).

NMR: 1,32 (6H, s), 2,41 (2H + DMSO), 3,58 (1H, m), 3,66 (2H, m), 3,82 (1H, t), 4,02-4,27 (5H, m), 4,69 (1H, m), 4,9 (1H, m), 5,19 (1H, t), 6,0 (1H, s), 7,32 (2H, m), 7,5 (1H, d), 8,47 (1H, s).

Príklad 149

5(R)-1,2,5-Tiadiazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(R),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}-oxazolidin-2-ón

Použitím postupu opísaného v príklade 148, pričom sa však vychádza z 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(R)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ónu, sa získa zlúčenina uvedená v názve vo výťažku 50 % ako tuhá látka.

MS: 465 (MH⁺).

NMR (400 MHz): 2,42 (2H + DMSO), 3,5 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,98 (1H, t), 4,1 (1H, s), 4,2 (1H, t), 4,35 (1H, m), 4,77 (3H, π), 4,93 (1H, m), 5,12 (1H, m), 6,02 (1H, s), 7,3-7,42 (2H, m), 7,5 (1H, d), 8,42 (1H, s).

Nevyhnutný východiskový materiál, 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(R)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón, sa

pripraví nasledovne:

i) 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[3-fluór-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ón sa pripraví podľa postupu opísaného v príklade 142, vychádza sa však z 5(R)-hydroxymetyl-3-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ónu (WO 97/30995 a analogicky ako referenčný príklad 4) vo výťažku 58 %.

MS: 467 (MH⁺).

NMR: 2,4 (2H + DMSO), 2,6 (2H, m), 3,02 (2H, m), 3,57 (2H, s), 3,92 (1H, m), 4,2 (1H, t), 4,62 (2H, m), 5,1 (1H, m), 5,91 (1H, s), 7,2-7,4 (7H, m), 7,48 (1H, d), 8,4 (1H, s).

ii) 0,39 ml (2,24 mmol) diizopropyletylamínu sa pridá po kvapkách pri teplote 5 °C a pod dusíkom k miešanému roztoku 3,48 g (7,47 mmol) 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ónu v 60 ml dichlórmetánu a potom sa spracuje s 1,05 ml (9,73 mmol) 1-chlóretylchloroformiátu. Zmes sa mieša pri teplote 5 °C počas 2 hodín, z karbamátového medziproduktu sa odstráni benzylchlorid flash chromatografiou (silikagél Merck 7736), pričom sa eluuje gradientom 10 až 30 % EtOAc v izohexáne. Karbamát sa zohrieva pri spätnom toku s MeOH počas 1 hodiny. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa tritureuje éterom a získa sa hydrochlorid 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ónu ako tuhá látka vo výťažku 82 %.

MS: 376 (MH⁺) pre voľnú bázu.

NMR: 2,67 (2H, s), 3,3 (2H + DMSO), 3,75 (2H, s), 4,0 (1H, m), 4,25 (1H, t), 4,7 (2H, m), 5,14 (1H, m), 6,05 (1H, s), 7,4 (2H, m), 7,55 (1H, d), 8,42 (1H, s), 9,35 (1H, br s).

iii) 0,597 g (3,63 mmol) roztoku (R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-ylkarbonychloridu (S. Handa a kol., Synth. Commun., 25, 2837 (1995)) v 5 ml dichlórmetánu sa pridá po kvapkách pod dusíkom a

pri teplote $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ k miešanej zmesi 1 g (2,42 mmol) hydrochloridu 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-[3-fluór-4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ónu a 0,49 ml (6,06 mmol) pyridínu v 30 ml dichlórmétanu. Po 10 minútach sa chladiaci kúpeľ odstráni a zmes sa mieša počas ďalšej hodiny. Pridá sa 30 ml vody a organická vrstva sa premyje solankou, vysuší sa nad síranom sodným a odparí sa. Zvyšok sa tritureuje éterom a filtráciou sa získa 1,13 g (93 %) 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(R)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ónu ako tuhá látka.

MS: 504 (MH^+) pre voľnú bázu.

NMR: 1,32 (6H, s), 2,42 (2H + DMSO), 3,7 (2H, m), 4,0 (1H, m), 4,11 (2H, m), 4,25 (2H, m), 4,8 (2H, m), 4,91 (1H, m), 5,12 (1H, m), 6,02 (1H, s), 7,29-7,43 (2H, m), 7,5 (1H, d), 8,42 (1H, s).

Príklad 150

5(R)-1,2,5-Tiadiazol-3-yloxymetyl-3-{3,5-difluór-4-[1-(2(S),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]fenyl}oxazolidin-2-ón

Použitím postupu opísaným v príklade 148, pričom sa však vychádza z 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-{3,5-difluór-4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-ylkarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]fenyl}oxazolidin-2-ónu, sa získa zlúčenina uvedená v názve vo výťažku 51 % ako tuhá látka.

MS: 483 (MH^+).

NMR: 2,48 (2H + DMSO), 3,48 (1H, m), 3,54 (1H, m), 3,97 (1H, t), 4,1 (1H, s), 4,17 (1H, t), 4,34 (1H, m), 4,67 (3H, m), 4,95 (1H, m), 5,12 (1H, m), 5,88 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,36 (1H, s), 8,42 (1H, s).

Nevyhnutný východiskový materiál sa získa nasledovne:

i) Použitím spôsobu opísanom v príklade 149, krok i), pričom

sa však vychádza z 5(R)-hydroxymetyl-3-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ónu, sa vo výťažku 58 % získa 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón ako tuhá látka.

MS: 485 (MH⁺).

NMR: 2,3 (2H, br s), 2,6 (2H, t), 3,03 (2H, s), 3,39 (2H, s), 3,95 (1H, m), 4,2 (1H, t), 4,65 (2H, m), 5,12 (1H, s), 5,77 (1H, s), 7,2-7,38 (7H, m), 8,41 (1H, s).

ii) Použitím postupu opísanom v príklade 149, krok ii), pričom sa však vychádza z 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ónu, sa vo výťažku 84 % získa hydrochlorid 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[3,5-difluór-4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ón ako tuhá látka.

MS: 395 (MH⁺) pre voľnú bázu.

NMR: 2,51 (2H, s), 3,28 (2H + DMSO), 3,71 (2H, s), 3,98 (1H, m), 4,2 (1H, t), 4,65 (2H, m), 5,1 (1H, m), 5,88 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,39 (1H, s), 8,41 (1H, s), 9,32 (1H, br s).

iii) Použitím postupu opísanom v príklade 149, krok iii), pričom sa však vychádza z hydrochloridu 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[3,5-difluór-4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ónu a príslušného (S)-dioxolánu, sa vo výťažku 86 % získa 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-[1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-yl)karbonyl]-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón ako tuhá látka.

MS: 523 (MH⁺).

NMR: 1,31 (6H, 2s), 2,4 (2H + DMSO), 3,6-3,8 (2H, m), 4,08-4,2 (5H, m), 4,9 (1H, m), 5,12 (1H, m), 5,89 (1H, s), 7,32-7,37 (2H, 2s), 8,41 (1H, s).

Príklad 151

5(R)-1,2,5-Tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-hydroxyacetyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón

8 ml nasýteného roztoku amoniaku v metanole sa pridá k miešanému roztoku 0,275 g (0,576 mmol) 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-acetoxyacetyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ónu v 8 ml metanolu a roztok sa nechá stáť počas 20 hodín. Potom sa odfiltruje malé množstvo nerozpustného materiálu a filtrát sa zakoncentruje. Pri teplote 5 °C sa získa tuhá látka, ktorá sa odfiltruje, premyje sa malým množstvom studeného MeOH a potom studeného éteru a získa sa 0,161 g (64 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako tuhá látka.

MS: 435 (MH⁺).

NMR: 2,42 (2H + DMSO), 3,52 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,94 (1H, m), 4,0-4,17 (4H, m), 4,2 (1H, t), 4,5-4,73 (3H, m), 5,12 (1H, m), 6,0 (1H, m), 7,28-7,42 (2H, m), 7,5 (1H, dd), 8,42 (1H, s).

Nevyhnutný východiskový materiál sa pripraví nasledovne:

0,21 ml (1,95 mmol) acetoxyacetylchloridu sa pridá pri teplote 5 °C k miešanej zmesi 0,412 g (1 mmol) hydrochloridu 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[3-fluór-4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ónu (produkt zo stupňa ii) príkladu 149) a 0,42 g (5 mmol) hydrogenuhlčitanu sodného v 15 ml zmesi acetón/voda (2 : 1). Zmes sa nechá po 10 minútach zohriať na teplotu miestnosti a mieša sa počas 18 hodín. Pridá sa ďalších 0,3 ml acetoxyacetylchloridu a 0,42 g hydrogenuhlčitanu sodného a po ďalších 6 hodinách voda a zmes sa extrahuje trikrát EtOAc. Spojené extrakty sa premyjú postupne vodou, 1N HCl a soľankou, vysušia sa a odparia sa. Zvyšok sa tritureuje éterom a tuhé látky sa odfiltrujú a získa sa 0,3 g (63 %) 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-acetoxyacetyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ónu.

MS: 477 (MH⁺).

NMR: 2,08 (3H, s), 2,42 (2H + DMSO), 3,4 (2H, m), 3,98 (1H, m), 4,08 (2H, br s), 4,21 (1H, t), 4,65 (2H, m), 4,8 (2H, m), 5,12 (1H, m), 6,0 (1H, m), 7,31 (2H, m), 7,5 (1H, d), 8,4 (1H, s).

Príklad 152

5(R)-1,2,5-Tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-hydroxyacetyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón

Použitím postupu opísanom v príklade 151, pričom sa však vychádza z 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-acetoxycetyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ónu, sa získa zlúčenina uvedená v názve vo výťažku 80 % ako tuhá látka.

MS: 453 (MH⁺).

NMR: 2,34 (2H, m), 3,54 (1H, m), 3,71 (1H, m), 4,1 (1H, m), 4,05-4,28 (5H, m), 4,2 (1H, t), 4,54-4,72 (3H, m), 5,15 (1H, m), 5,89 (1H, m), 7,39 (2H, d), 8,45 (1H, s).

Nevyhnutný východiskový materiál sa pripraví spôsobom použitým na prípravu východiskového materiálu v príklade 151, pričom sa však vychádza z hydrochloridu 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[3,5-difluór-4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)fenyl]oxazolidin-2-ónu (krok ii)) a získa sa produkt vo výťažku 78 %.

MS: 477 (MH⁺).

NMR: 2,08 (3H, s), 2,42 (2H + DMSO), 3,4 (2H, m), 3,98 (1H, m), 4,08 (2H, br s), 4,21 (1H, t), 4,65 (2H, m), 4,8 (2H, m), 5,12 (1H, m), 6,0 (1H, m), 7,31 (2H, m), 7,5 (1H, d), 8,4 (1H, s).

Príklad 153

5(R)-Imidazol-2-yltiometyl-3-[4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón

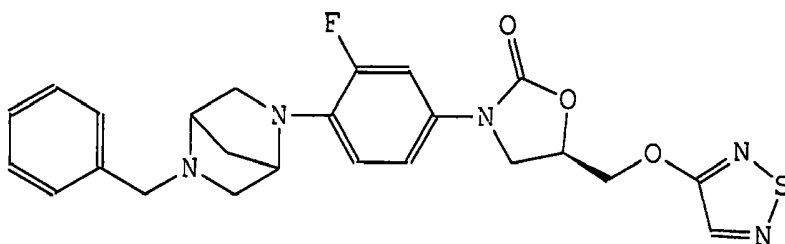
0,1 ml (0,674 mmol) 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-énu sa pridá pod dusíkom k miešanej suspenzii 0,25 g (0,674 mmol) 5(R)-metánsulfonyloxymetyl-3-[4-(3,6-dihydro-(2H)-pyran-4-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ónu (pripravený z 5(R)-hydroxymetylovej zlúčeniny (WO 97/09328) reakciou s metánsulfonylchloridom) a 0,067 g (0,674 mmol) 2-merkaptimidazolu v 2 ml dioxánu. Zmes sa zohrieva na teplotu 60 °C počas 4 hodín a potom sa odparí. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou, pričom sa eluuje najskôr 2 % MeOH/EtOAc a potom 4 % MeOH/EtOAc, a získa sa 0,077 g (30 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako tuhá látka; teplota topenia 178-179 °C (rozklad).

MS: 476 (MH⁺).

NMR: 2,39 (2H, br s), 3,42 (2H, m), 3,79 (2H, t), 3,86 (1H, m), 4,19 (3H, m), 4,89 (1H, m), 6,07 (1H, s), 7,04 (2H, s), 7,26 (1H, dd), 7,38 (1H, t), 7,46 (1H, d).

Príklad 154

5(R)-1,2,5-Tiadiazol-3-ylloxymetyl-3-[4-((1S)(4S)-2-benzyl-2,5-diazabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón



Zmes 0,13 g (0,438 mmol) 1-amino-4-((1S)(4S)-2-benzyl-2,5-diazabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)-3-fluórbenzénu a 0,069 g (0,483 mmol) 3(S)-oxiranylmethoxy-1,2,5-tiadiazolu v 2 ml MeOH sa mieša a zohrieva na teplotu 60 °C počas 20 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa čiastočne prečistí flash chromatografiou, pričom sa eluuje zmesou 4/96/0,8 MeOH/dichlórmetán/0,88SG amoniak. Vznikne 0,144 g surového etanolamínu, ktorý sa mieša a zohrieva na teplotu 110 °C počas 5 hodín s 0,2 ml dietylkarbonátu, 9 mg metoxidu sodného a 0,05 ml MeOH. Reakčná zmes sa prečistí

flash chromatografiou, pričom sa eluuje EtOAc/0,1 % 0,88SG amoniak, a získa sa olej, ktorý sa trituruje éterom a získa sa 0,049 g (23 % z dvoch krokov) zlúčeniny uvedenej v názve ako tuhá látka; teplota topenia 97-98 °C.

MS: 482 (MH⁺).

NMR (CDCl₃): 1,83-2,0 (2H, dd), 2,72-2,96 (2H, dd), 3,41 (1H, m), 3,5 (2H, s), 3,91 (1H, m), 4,13 (1H, t), 4,3 (1H, s), 4,67 (2H, m), 5,0 (1H, m), 6,6 (1H, t), 7,05 (1H, dd), 7,2-7,38 (6H, m), 8,02 (1H, s).

Nevyhnutný východiskový materiál sa pripraví nasledovne:

1-Amino-4-((1*S*,4*S*)-2-benzyl-2,5-diazabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)-3-fluórbenzén

i) Zmes 1,05 g (3 mmol) dihydrobromidu (1*S*,4*S*)-2-benzyl-2,5-diazabicyklo[2,2,1]heptánu (Henry a kol., J. Med. Chem. 17, 481 (1974)), 0,48 g (3 mmol) 3,4-difluórnitrobenzénu a 1,38 g (9 mmol) 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-énu v 10 ml acetonitrilu sa mieša a zohrieva pri spätnom toku počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozdelí medzi EtOAc a vodu. Organická vrstva sa prefiltruje (papier IPS) a filtrát sa odparí a získa sa 0,95 g (97 %) 4-((1*S*,4*S*)-2-benzyl-2,5-diazabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)-3-fluór-1-nitrobenzénu ako tuhá látka.

MS: 328 (MH⁺).

NMR (CDCl₃): 1,82-2,07 (2H, dd), 2,77-2,98 (2H, dd), 3,59 (2H + 1H, s), 3,72 (2H, s), 3,91 (1H, m), 4,58 (1H, s), 6,6 (1H, t), 7,2-7,34 (5H + CHCl₃).

Ii) 0,57 ml hydrazínhydrátu sa pridá za miešania k suspenzii 1,63 g (5 mmol) 4-((1*S*,4*S*)-2-benzyl-2,5-diazabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)-3-fluór-1-nitrobenzénu v 35 ml etanolu a potom sa pridá cca 1 g Raneyovho niklu. Zmes sa zohrieva na teplotu 60 °C počas 1,5 hodiny. Pridá sa ďalší hydrazínhydrát (0,2 ml) a Raneyov nikel (cca 0,5 g) a v zohrievaní sa pokračuje počas ďalších 3 hodín. Zmes sa ochladí a mieša sa s 0,5 g aktívneho uhlia po-

čas 1 hodiny a prefiltruje sa. Filtrát sa odparí a získa sa 1,28 g (86 %) 1-amino-4-((1*S*,4*S*)-2-benzyl-2,5-diazabicyklo-[2,2,1]heptan-5-yl)-3-fluórbenzénu.

MS: 287 (MH^+).

NMR ($CDCl_3$): 1,8-1,95 (2H, dd), 2,73-2,9 (2H, dd), 3,17-3,5 (5H, m), 3,71 (2H, s), 4,12 (1H, s), 6,32-6,52 (3H, m), 7,18-7,35 (5H + $CHCl_3$).

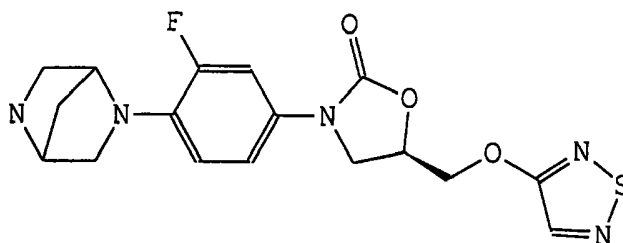
3(*S*)-Oxiranylmetoxy-1,2,5-tiadiazol

4,2 g diizopropylazodikarboxylátu sa pridá pri teplote okolia k miešanému roztoku 1,54 g (*S*)-glycidolu, 2,12 g (20,8 mmol) 3-hydroxy-1,2,5-tiadiazolu a 5,45 g (20,8 mmol) trifenylfosfinu v 25 ml suchého THF. Roztok sa nechá stáť počas 21 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa extrahuje dvakrát izohexánom (2 x 50 ml). Spojené extrakty sa odparia a zvyšok sa prečistí flash chromatografiou, pričom sa eluuje zmesou EtOAc/izohexán (1 : 3), a získa sa 0,41 g zlúčeniny uvedenej v názve ako olej.

NMR ($CDCl_3$): 2,75 (1H, m), 2,9 (1H, m), 3,38 (1H, m), 4,28 (1H, m), 4,7 (1H, m), 8,0 (1H, s).

Príklad 155

5(*R*)-1,2,5-Tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyklo-[2,2,1]heptan-5-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón hydrochlorid



52 mg (0,4 mmol) diizopropyletylamínu sa pridá po kvapkách pri teplote 5 °C a pod dusíkom k miešanému roztoku 0,65 g (1,35 mmol) 5(*R*)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-((1*S*,4*S*)-2-benzyl-2,5-diazabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)-3-fluórfenyl]oxazo-

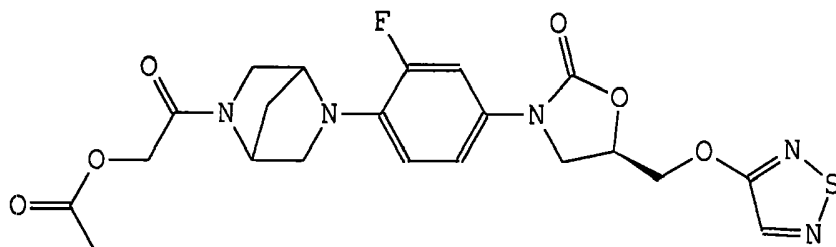
lidin-2-ónu v 10 ml dichlórmetánu a následne sa pridá 0,19 ml (1,76 mmol) 1-chlóretylchloroformiátu. Zmes sa mieša pri teplote 5 °C a vzniknutý karbamát sa zbaví benzylchloridu tritúráciou izohexánom (3 x 15 ml). Karbamát sa zohrieva pri spätnom toku s 10 ml MeOH počas 1 hodiny. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa trituruje acetónom a získa sa 0,366 g (63 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako tuhá látka.

MS: 391 (MH⁺).

NMR (CDCl₃): 2,0 (2H, dd), 3,2-3,34 (2H + DMSO), 3,56 (2H, dd), 3,9 (1H, m), 4,18 (1H, t), 4,34 (1H, s), 4,5 (1H, s), 5,07 (1H, m), 6,86 (1H, t), 7,15 (1H, d), 7,45 (1H, d), 8,42 (1H, s), 9,04 (1H, br s), 9,57 (1H, br s).

Príklad 156

5(R)-1,2,5-Tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-((1S,4S)-2-acetoxy-acetyl-2,5-diazabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón



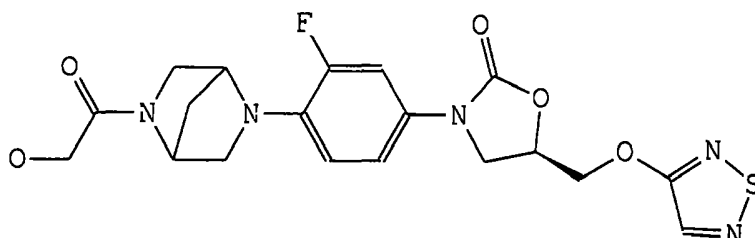
Použitím postupu opísaného na prípravu východiskového materiálu v príklade 151, pričom sa však vychádza zo zlúčeniny uvedenej v názve príkladu 155, sa získa zlúčenina uvedená v názve ako amorfná tuhá látka vo výťažku 46 %.

MS: 491 (MH⁺).

NMR (CDCl₃): 1,85-2,02 (2H, dd), 2,03 (3H, s), 3,28 (1H, d), 3,57 (1H, s), 3,63-3,83 (2H, m), 3,91 (1H, m), 4,1 (1H, t), 4,42-4,73 (5H, m), 5,0 (2H, m), 6,6 (1H, m), 7,07 (1H, m), 7,4 (1H, d), 8,01 (1H, s).

Príklad 157

5(R)-1,2,5-Tiadiazol-3-yloxymetyl-3-[4-((1S,4S)-2-hydroxy-acetyl-2,5-diazabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón



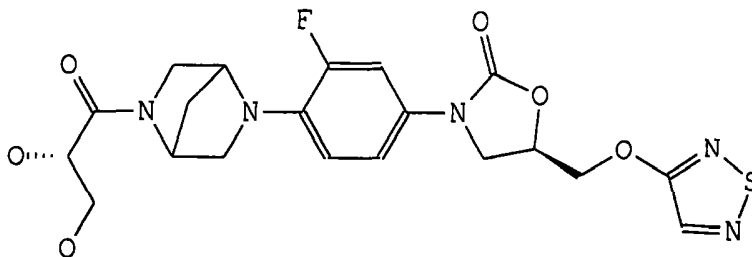
91 mg (0,185 mmol) roztoku zlúčeniny uvedenej v názve príkladu 156 v 2,5 ml MeOH nasýteného amoniakom sa udržiava počas 22 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa znovu rozpustí v 5 ml dichlórmetánu a roztok sa premyje vodou. Organická vrstva sa vysuší filtráciou cez filtračný papier (Whatman IPC) a odparením sa získa 57 mg (69 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako pena.

MS: 450 (MH⁺).

NMR (CDCl₃): 1,85-2,17 (2H, m), 3,14-3,84 (5H, m), 3,88-4,23 (4H, m), 4,6-4,74 (3H, m), 5,0 (2H, m), 6,6 (1H, m), 7,08 (1H, m), 7,38 (1H, d), 8,02 (1H, s).

Príklad 158

5(R)-1,2,5-Tiadiazol-3-yloxymetyl-3-{4-[(1S,4S)-2-(2(S),3-dihydroxypropanoyl)-2,5-diazabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón



Použitím postupu na prípravu východiskového materiálu pre

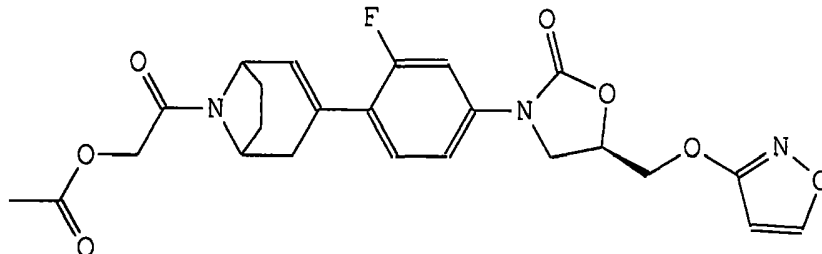
zlúčeninu z príkladu 148, pričom sa však vychádza z 5(R)-1,2,5-tiadiazol-3-yloxymetyl-3-{3-fluór-4-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4(S)-ylkarbonyl)-2,5-diazabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]fenyl}-oxazolidin-2-ónu, sa získa zlúčenina uvedená v názve ako amorfná tuhá látka vo výťažku 79 %.

MS: 480 (MH⁺).

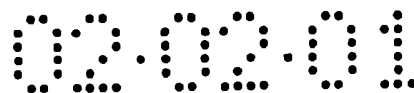
NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + kyselina octová-d₄): 1,87-2,0 (2H, m), 3,12 (1H, m), 3,31 (1H, d), 3,48 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,86 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,45 (1H, m), 4,62 (1H, m), 4,78 (1H, m), 5,02 (1H, m), 6,78 (1H, m), 7,12 (1H, m), 7,4 (1H, dd), 8,33 (1H, s).

Príklad 159

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(8-acetoxycetyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-2-en-3-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón



0,3 ml (2,72 mmol) acetoxycetylchloridu sa pridá po kvapkách k miešanej zmesi 0,35 g (0,91 mmol) 5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(8-azabicyklo[3,2,1]okt-2-en-3-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ónu, 7 ml acetónu, 0,35 g (4,17 mmol) hydrogenuhličitanu sodného a 3,5 ml vody a zmes sa mieša počas 2 hodín. Pridá sa ďalších 0,7 g hydrogenuhličitanu sodného a 0,15 ml acetoxycetylchloridu a po 2,5 hodinách ďalších 0,7 g hydrogenuhličitanu sodného a zmes sa mieša počas 20 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozdelí medzi vodu a EtOAc. Organická vrstva sa premyje roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a odparí sa. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne Mega Bond Elut[®], pričom sa eluuje gradientom



tom dichlórmetán-6 % MeOH/dichlórmetán, a získa sa 0,16 g (36 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako olej.

MS: 486 (MH⁺).

NMR (400 MHz): 1,79 (2H, m), 1,88-2,1 (5H, s+m), 2,25 (2H, d), 3,56 (1H, t), 3,62 (1H, m), 3,9 (1H, m), 4,19 (1H, t), 4,48 (3H, m), 4,62 (1H, m), 4,78 (2H, m), 5,06 (1H, m), 6,32 (1H, m), 6,35 (1H, s), 7,3 (2H, m), 7,48 (1H, dd), 8,66 (1H, s).

Nevyhnutný východiskový materiál sa pripraví nasledovne:

i) 0,19 g (0,208 mmol) tris(dibenzylidénacetón)dipaládia(0), 0,13 g (0,425 mmol) trifenylarzínu a 0,265 g (6,31 mmol) chloridu lítneho sa pridá k miešanému roztoku 0,85 g (2,1 mmol) 5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-(3-fluór-4-jódfenyl)oxazolidín-2-ónu (pripravený analogicky ako v referenčnom príklade 28) v 35 ml odplyneného DMF pod dusíkom. Po 5 minútach sa pridá roztok 0,78 g (2,1 mmol) 8-terc-butyloxykarbonyl-3-trimetylstannyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-2-énu (GB 2298647) v 4 ml DMF a zmes sa zohrieva na teplotu 60 °C počas 18 hodín. Potom sa pridá 30 ml 2M roztoku fluoridu draselného a zmes sa mieša počas 40 minút. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozdelí medzi vodu a EtOAc. Vodná vrstva sa extrahuje dvakrát EtOAc a spojené extrakty sa vysušia nad síranom sodným a odparia sa. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou, pričom sa eluuje gradientom dichlórmetán-5 % MeOH/dichlórmetán, a získa sa 0,97 g (81 %) 5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(8-terc-butyloxykarbonyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-2-en-3-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidín-2-ónu ako olej v 85 % čistote (HPLC).

MS: 486 (MH⁺).

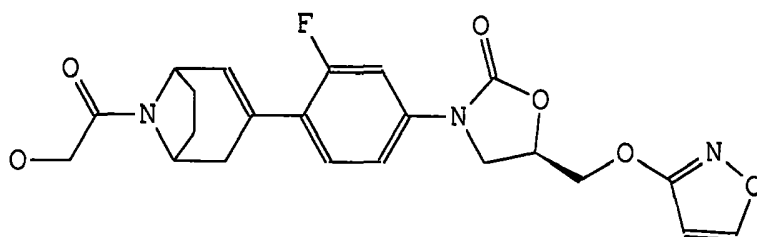
ii) 1 ml nasýteného metanolickeho HCl sa pridá k roztoku 0,07 g (0,144 mmol) produktu z kroku i) v 1 ml MeOH a zmes sa udržiava počas 20 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozdelí medzi vodu a EtOAc. Organická vrstva sa premyje soľankou, vysuší sa nad síranom sodným a odparí sa a získa sa 0,03 g (54 %) 5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(8-azabicyklo[3,2,1]okt-2-en-

-3-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ónu ako olej.

MS: 386 (MH⁺).

Príklad 160

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(8-hydroxyacetyl-8-azabicyklo-
-[3,2,1]okt-2-en-3-yl)-3-fluórfenyl]oxazolidin-2-ón



2 ml nasýteného metanolického amoniaku sa pridajú k 0,21 g roztoku zlučieniny uvedenej v názve príkladu 159 v 1 ml zmesi MeOH/dichlórmétán (1 : 1) a zmes sa udržiava počas 44 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne Mega Bond Elut®, pričom sa eluuje gradientom 10 % EtOAc/dichlórmétán-50 % EtOAc/dichlórmétán-5 % MeOH/dichlórmétán-10 % MeOH/dichlórmétán, a získa sa 0,03 g (27 %) zlučieniny uvedenej v názve ako olej.

MS: 444 (MH⁺).

NMR: 1,75 (2H, m), 1,98 (2H, m), 2,24 (2H, m), 2,82 (1H br d), 3,9 (1H, m), 4,10 (1H, t), 4,19 (1H, t), 4,46 (3H, m), 4,66 (1H, t), 5,08 (1H, m), 6,32 (1H, d), 6,36 (1H, s), 7,29 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,48 (1H, dd), 8,68 (1H, s).

Poznámka: Stereochemia azabicyklických kruhov v príkladoch 159 a 160 je zmesou (1S), (5R) a (1R), (5S) v poradí číslovania tak, aby dvojité väzby mala najnižšie číslo.

Príklad 161

3-(4-Metyltiofenyl)-5(R)-(2-tiazolyloxymetyl)oxazolidin-2-ón

378 mg (10 mmol) hydridu sodného (60 % hmotn./hmotn. v oleji) sa premyje izohexánom a suspenduje sa pod dusíkom v 2 ml DMF. Potom sa rozpustí 1,39 g (5,8 mmol) 5(R)-hydroxymetyl-3-(4-metyltiofenyl)oxazolin-2-ónu v DMF a pridá sa po kvapkách k suspenzii hydridu. Vyvíja sa plyn a v miešaní sa pokračuje pri teplote miestnosti počas 2 hodín. Pomaly sa pridá 0,52 ml (5,8 mmol) 2-brómtiazolu v 10 ml DMF, pričom sa zvýši reakčná teplota z 22 °C na 29 °C. Reakčná zmes sa potom mieša pri teplote okolia počas 4 hodín a vyleje sa do vody. Produkt sa extrahuje dichlórmetánom, vysuší sa nad síranom horečnatým a zakonzentrováním sa získa tmavohnedá guma. Zvyšok sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou EtOAc/izohexán (2 : 1). Relevantné frakcie sa spoja a odparia sa a získa sa 740 mg produktu ako biely prášok s teplotou topenia 83-86 °C.

MS: 322 (M^+), 323 (MH^+) pre $C_{14}H_{14}N_2O_3S_2$.

NMR ($CDCl_3$): 7,5 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,7 (dd, 2H), 4,15 (t, 1H), 4,00 (dd, 1H), 2,5 (s, 3H).

Príklad 162

3-(4-Metylsulfonylfenyl)-5(R)-(2-tiazolyloxymetyl)oxazolidín-2-ón

600 mg (20 mmol) 3-(4-metyltiofenyl)-5(R)-(2-tiazolyloxymetyl)oxazolidín-2-ónu sa rozpustí v 20 ml dichlórmetánu. Po častiach sa pridá 1,42 g (4,13 mmol) kyseliny 3-chlórperoxybenzoovej (50 % hmotn./hmotn.), pričom sa teplota za vonkajšieho chladenia udržiava na hodnote nižšej než 20 °C. Vzniknutá biela suspenzia sa mieša pri teplote okolia počas 2 hodín. Reakčná zmes sa zakonzentruje pri zníženom tlaku a získa sa biela tuhá látka. Tento produkt sa dvakrát triture, pričom najskôr sa použije dietyléter a potom dichlórmetán, čím vznikne 285 mg oxidovaného produktu ako biely prášok s teplotou topenia 136 °C.

MS: 354 (M^+), 355 (MH^+) pre $C_{14}H_{14}N_2O_5S_2$.

NMR (DMSO- d_6): 7,95 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,32 (t, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,09 (s, 3H).

Príklad 163

3-(4-Metylsulfonylfenyl)-5(R)-(izoxazol-3-yloxymetyl)oxazolidin-2-ón

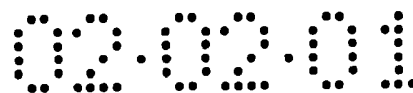
1,0 g (4,18 mmol) 5(R)-hydroxymetyl-3-(4-metyltiofenyl)-oxazolidin-2-ónu (príklad 42), 043 g (5,05 mmol) 3-hydroxyizoxazolu a 1,4 g (5,34 mmol) tributylfosfinu sa suspenduje pod dusíkom v 10 ml tetrahydrofuránu. Po kvapkách sa pridá 0,79 ml (5,02 mmol) dietylazodikarboxylátu, pričom sa reakčná teplota zvýši z 19 °C na 33 °C. Vzniknutý žltý roztok sa mieša pri teplote okolia počas 2 hodín. Reakčná zmes sa prečistí flash chromatografiou na stĺpci silikagélu, pričom sa eluuje zmesou EtOAc/izohexán (7 : 3). Relevantné frakcie sa spoja a po odparení sa získa 1,4 g surového produktu ako biely prášok. 388 mg tohto surového produktu sa rozpustí v 20 ml dichlórmetánu. Po častiach sa pridá 0,872 g (2,5 mmol) kyseliny 3-chlórperoxybenzoovej (50 % hmotn./hmotn.), pričom sa teplota za vonkajšieho chladenia udržiava na hodnote nižšej než 20 °C. Reakčná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 4 hodín. Reakčná zmes sa koncentruje pri zníženom tlaku a získa sa biela tuhá látka. Tento produkt sa tritureuje dietyléterom a filtráciou sa získa 300 mg oxidovaného produktu ako biely prášok s teplotou topenia 180 °C.

MS: 339 (MH^+) pre $C_{14}H_{14}N_2O_6S$.

NMR ($CDCl_3$): 8,18 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 6,0 (d, 1H), 5,1 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,25 (t, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,09 (s, 3H).

Príklad 164

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-(4-brómpyrid-2-yl)oxazolidin-2-ón



K miešanému roztoku 3,75 g (13,7 mmol) 5(R)-hydroxymetyl-3-(4-brómpyrid-2-yl)oxazolidin-2-ónu (EP 694543), 1,28 g (15,1 mmol) 3-hydroxyizoxazolu a 4,31 g (16,4 mmol) trifenylfosfinu v 83 ml bezvodého THF sa pridá po kvapkách 3,20 g (3,11 ml, 15,8 mmol) diizopropylazodikarboxylátu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 5 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni rotačným odparením a produkt sa prečistí MPLC (silikagél Merck 9385, eluent CH_2Cl_2) a tritúráciou dietyléterom sa získa 2,93 g (63 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako biela tuhá látka.

NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ /ppm: 3,98 (dd, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,50 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 8,07 (br s, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,69 (d, 1H).

MS: $(M+H)^+ = 340$ (izotopy Br)

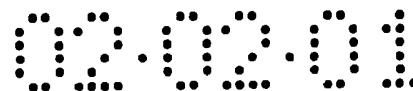
Príklad 165

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl)-3-[4-(1-terc-butoxykarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)pyrid-2-yl]oxazolidin-2-ón

K miešanému roztoku 340 mg (10 mmol) zlúčeniny z príkladu 164 v 8 ml bezvodého deoxygenovaného DMF sa pod dusíkom pridá 113,6 mg (3,0 mmol) chloridu lítneho, 91,6 mg (0,10 mmol) bis-(dibenzylidénacetón)paládia(0), 124 mg (0,40 mmol) trifenylarzínu a 502 mg (1,5 mmol) vinylstannanu (CAS [162046-38-0]) a reakčná zmes sa zohrieva na teplotu 55 °C a mieša sa počas 64 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni odparením vo vysokom vákuu na rotačnej odparke a vznikne olej, ktorý sa prevedie do CH_2Cl_2 , prefiltruje sa a prečistí sa MPLC (silikagél Merck 9385, eluent 40 % EtOAc/izohexán) a po tritúracii dietyléterom sa získa 202 mg (46 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako biely prášok.

MS: $(M+H)^+ = 443$.

NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ /ppm: 1,35 (s, 9H), 2,40 (m, čiastočne nejasné, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,95 (m, 3H), 4,27 (t, 1H), 4,44 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,13 (br s, 1H), 6,28 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H),



8,02 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,54 (d, 1H).

Referenčný príklad 38

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-pyrid-2-yl]oxazolidin-2-ón

K 185 mg (0,42 mmol) zlúčeniny z príkladu 165 sa pridá 0,45 ml TFA za miešania a zohrievania na vodnom kúpeli na teplotu 60 °C počas 1 minúty a získa sa oranžovožltý roztok, ktorý sa tritureuje dietyléterom a získa sa 118 mg (94 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako žltý prášok.

MS: (M+H)⁺ = 343.

Príklad 166

5(R)-Izoxazol-3-yloxymetyl-3-[4-(1-formyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)pyrid-2-yl]oxazolidin-2-ón

58 mg (0,13 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 38 a 71 µl (0,51 mmol) trietylamínu sa rozpustí v 1,0 ml etylformiátu a zmes sa zohrieva pri spätnom toku počas 5 dní, potom sa odstráni rozpúšťadlo rotačným odparením vo vysokom vákuu a získa sa guma, ktorá sa znovu rozpustí v CH₂Cl₂, premyje sa vodou, za koncentruje sa a tritureuje sa dietyléterom a získa sa 38 mg (81 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako svetložltý prášok.

MS: (M + H)⁺ = 371.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 2,55 (m, čiastočne nejasné, 2H), 3,59 (m, 2H), 4,02 (m, 3H), 4,27 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,18 (br s, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

Príklad 167

5(R)-(3-Metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yloxymetyl)-3-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v príklade 1, pričom sa použije 3,57 g (8,93 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 4, 1,00 g (0,01 mol) 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-ónu, 2,02 g (0,01 mol) diizopropylazodikarboxylátu a 2,81 g (0,011 mol) trifenylfosfínu v 70 ml suchého THF. Vzniknutý medziprodukt sa prečistí MPLC (silikagél Merck 9385, eluent 20-30 % EtOAc v terc-butylmetyléteri s 0,5 % MeOH) a získa sa 0,340 g (8 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako žltý olej.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M} + \text{H})^+ = 483$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,27$ (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,89 (dd, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,23-7,41 (m, 5H).

Referenčný príklad 39

5(R)-(3-Metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yloxymetyl-3-[4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazolidin-2-ón

Pripraví sa podľa všeobecnej metódy uvedenej v referenčnom príklade 6, pričom sa použije 0,33 g (0,68 mmol) zlúčeniny z príkladu 167, 0,03 g (0,21 mmol) diizopropylamínu a 0,13 g (0,89 mmol) 1-chlóretylchloroformiátu v 8 ml dichlórmétanu a získa sa 0,21 g (72 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako žltá tuhá látka.

MS: $\text{ESP}^+ (\text{M} + \text{H})^+ = 393$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,22$ (s, 3H), 2,54 (čiastočne nejasné DMSO, 2H), 3,25 (čiastočne nejasné vodou, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,95, 4,20 (2dd, 2H), 4,66 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 5,88 (široký s, 1H), 7,35 (m, 2H), 9,25 (široký s, 2H).

Príklad 168

5(R)-(3-Metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yloxymetyl)-3-[4-(1-acetoxyacetyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluórfenyl]oxazoli-

din-2-ón

198 mg (0,46 mmol) zlúčeniny z referenčného príkladu 39 a 0,39 g (4,62 mmol) hydrogenuhličitanu sodného sa mieša pri teplote 0 °C v 9 ml zmesi acetón/voda (2 : 1). Po kvapkách sa pridá 0,13 g (0,92 mmol) acetoxyacetylchloridu a reakčná zmes sa mieša pri teplote 0 °C počas 30 minút. Potom sa pridá ďalších 0,03 g (0,23 mmol) acetoxyacetylchloridu a reakčná zmes sa mieša počas ďalších 30 minút. Reakčná zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO₄ a rozpúšťadlo sa odparí a po triturácii dietyléterom sa získa 170 mg (75 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,09 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,31, 2,43 (2m, 2H), 3,57, 3,66 (2t, 2H), 3,97, 4,22 (2dd, 2H), 4,10 (široký d, 2H), 4,78 (m, 2H), 4,86 (d, 2H), 5,14 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 7,34 (m, 2H).

MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 493.

Príklad 169

Nasledujú ilustratívne reprezentatívne farmaceutické dávkové formy obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca I, jej *in vivo* hydrolyzovateľný ester alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, vrátane farmaceuticky prijateľnej soli *in vivo* hydrolyzovateľného esteru (tu uvádzané ako zlúčenina X) na terapeutické alebo profylaktické použitie u ľudí.

(a) <u>Tableta I</u>	<u>mg/tabletu</u>
Zlúčenina X.....	500
Laktóza Ph. Eur.....	430
Kroskarmelóza sodná.....	40
Polyvinylpyrolidón.....	20
Stearát horečnatý.....	10

(b) Tableta II mg/tabletu

Zlúčenina X.....100
 Laktóza *Ph. Eur.*.....179
 Kroskarmelóza sodná.....12
 Polyvinylpyrolidón.....6
 Stearát horečnatý.....3

(c) Tableta III mg/tabletu

Zlúčenina X.....50
 Laktóza *Ph. Eur.*.....229
 Kroskarmelóza sodná.....12
 Polyvinylpyrolidón.....6
 Stearát horečnatý.....3

(d) Tableta IV mg/tabletu

Zlúčenina X.....1
 Laktóza *Ph. Eur.*.....92
 Kroskarmelóza sodná.....4
 Polyvinylpyrolidón.....2
 Stearát horečnatý.....1

(e) Kapsula mg/kapsulu

Zlúčenina X.....10
 Laktóza *Ph. Eur.*.....389
 Kroskarmelóza sodná.....100
 Stearát horečnatý.....1

(f) Injekčný roztok I

Zlúčenina X.....50 % hmotn./obj.
 Izotonický vodný roztok.....do 100 %

(g) Injekčný roztok II (napríklad bolus)

Zlúčenina X.....10 % hmotn./obj.
 Izotonický vodný roztok.....do 100 %

(h) Injekčný roztok III

Zlúčenina X.....5 % hmotn./obj.

Izotonický vodný roztok.....do 100 %

(i) Injekčný roztok IV (napríklad infúzia)

Zlúčenina X.....1 % hmotn./obj.

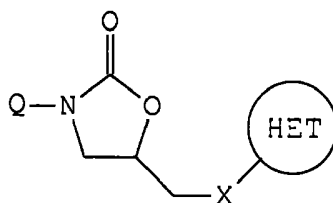
Izotonický vodný roztok.....do 100 %

Na prípravu formulácie sa môžu použiť pufre, farmaceuticky prijateľné povrchovo aktívne látky, oleje, kosolventy, ako je polyetylén glykol, glycerol alebo etanol, klzné činidlá (ako je oxid kremičitý) alebo komplexotvorné činidlá, ako je cyklodextrín (napríklad hydroxypropyl- β -cyklodextrín alebo sulfobutyléter- β -cyklodextrín). Ďalej, ak sa vyžaduje zlepšená rozpustnosť vo vode, môžu sa zlúčeniny všeobecného vzorca I používať napríklad v spojení s fosfolipidmi (ako sú deriváty fosfocholínu), pričom vznikne micelárna emulzia.

Poznámka: Uvedené formulácie sa môžu získať konvenčnými postupmi veľmi dobre známymi vo farmaceutickom odbore, napríklad ako sa opisuje v „Remington: The Science & Practice of Pharmacy“, diel I & II (vyd. A. R. Gennaro a kol., nakladateľ Mack Publishing Company, Easton, Pensylvania; 19. vyd. (1995) a „Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design“ (vyd. M. E. Aulton; nakladateľ Churchill Livingstone; 1. vyd. (1988). Tablety (a) až (d) môžu byť potiahnuté (polymérom) konvenčnými spôsobmi, napríklad aby sa získali enterické povlaky na báze acetátftalátu celulózy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľný ester,

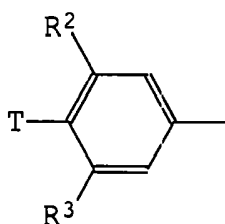


(I)

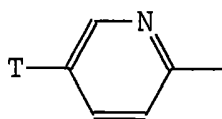
kde X je -O-, -S-, -SO- alebo -SO₂-;

HET je C-viazaný 5-členný heteroarylový kruh obsahujúci 2 až 4 heteroatómy nezávisle vybrané z N, O a S, kde kruh je prípadne substituovaný na dostupnom atóme uhlíka jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkyllovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a atóm halogénu a/alebo na dostupnom atóme dusíka (s tým, že atóm dusíka tu nie je kvarternizovaný) alkyllovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka;

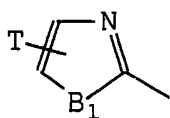
Q sa zvolí z Q1 až Q9



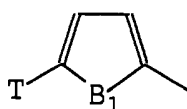
Q1



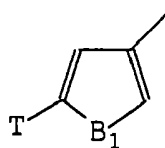
Q2



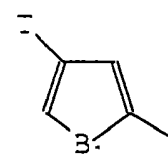
Q3



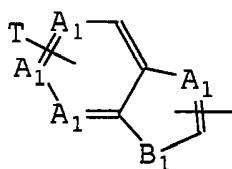
Q4



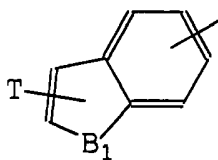
Q5



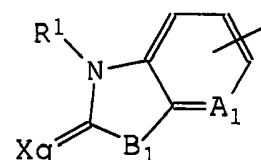
Q6



Q7



Q8



Q9

kde R^2 a R^3 sú nezávisle atóm vodíka alebo atóm fluóru;

kde A_1 je atóm uhlíka alebo atóm dusíka; B_1 je O alebo S (alebo, iba v Q9 je NH);

X_q je O, S alebo $N-R^1$ (kde R^1 je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo hydroxyalkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka); a kde v Q7 sa A_1 vždy nezávisle zvolí z atómu uhlíka alebo dusíka, s maximálne dvoma dusíkovými heteroatómami v 6-člennom kruhu, a Q7 sa viaže na T cez ktorýkoľvek atóm A_1 (keď A_1 je atóm uhlíka) a v 5-člennom kruhu sa viaže cez špecifický atóm uhlíka alebo cez A_1 , keď A_1 je atóm uhlíka; Q8 sa viaže na T cez ktorýkoľvek špecifický atóm uhlíka v 5-člennom kruhu a viaže sa v benzénovom kruhu cez ktorýkoľvek z dvoch špecifických atómov na ktorejkoľvek strane uvedenej spojovacej vazby; a Q9 sa viaže cez ktorýkoľvek z dvoch špecifických atómov na ktorejkoľvek strane uvedenej vazby;

kde T sa zvolí zo skupín (TA) až (TD) ďalej (kde AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 a CY2 majú význam uvedený ďalej);

(TA) T sa zvolí z nasledovných skupín:

(TAa) AR1, AR1-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, AR2 (viazaný cez uhlík), AR3;

(Tab) AR1-CH(OH)-, AR2-CH(OH)-, AR3-CH(OH)-;

(TAc) AR1-CO-, AR2-CO-, AR3-CO-, AR4-CO-;

(TAd) AR1-O-, AR2-O-, AR3-O-;

(TAe) AR1-S(O)_q-, AR2-S(O)_q-, AR3-S(O)_q (q je 0, 1 alebo 2);

(TAf) prípadne substituovaný N-viazaný (úplne nenasýtený) 5-člen-
ný heteroarylový kruhový systém obsahujúci 1, 2 alebo 3 atómy
dusíka;

(TAG) cez uhlík viazaný tropol-3-ón alebo trcpol-4-ón, prípadne
substituovaný v polohe, ktorá nesusedí so spojovacou polohou;

alebo

(TB) T sa zvolí z nasledovných skupín:

(TBa) atóm halogénu alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhli-
ka {prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami ne-
závisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyskupinu, alko-
xyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylovú skupinu s 1 až 4
atómami uhlíka, kyanoskupinu, atóm halogénu, trifluórmetylovú
skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v al-
koxylovej časti, -NR¹R^w, alkanoylamínovú skupinu s 1 až 6 atóma-
mi uhlíka, alkoxykarbonylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka
v alkoxylovej časti, N-alkyl-N-alkanoylamínovú skupinu s 1 až 4
atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alka-
noylamínovej časti, skupinu alkylS(O)_q- s 1 až 4 atómami uhlíka
(q je 0, 1 alebo 2), CY1, CY2 alebo AR1};

(TBb) -NR¹R^w;

(TBc) etenylová skupina, 2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atóma-
mi uhlíka v alkylovej časti, 2-kyanoetenylová skupina,
2-kyano-2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alky-
lovej časti, 2-nitroetenylová skupina, 2-nitro-2-alkyletenylová
skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,
2-alkylaminokarbonyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v
alkylovej časti, 2-alkoxykarbonyletenylová skupina s 1 až 4 ató-
mami uhlíka v alkoxylovej časti, 2-(AR1)etenylová skupina,
2-(AR2)etenylová skupina;

(TBd) R¹⁰CO-, R¹⁰S(O)_q- (q je 0, 1 alebo 2) alebo R¹⁰CS-,

kde R¹⁰ sa zvolí z nasledovných skupín:

(TBda) CY1 alebo CY2;

(TBdb) atóm vodíka, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, trifluórmetylová skupina, -NRvRw, etenylová skupina, 2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-kyancetenylová skupina, 2-kyano-2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-nitroetenylová skupina, 2-nitro-2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-alkylaminokarbonyl-etenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-alkoxykarbonyl-etenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 2-(AR1)etenylová skupina, 2-(AR2)etenylová skupina;

alebo

(TBdc) alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka {prípadne substituovaná ako sa už uviedlo v (TBa) alebo skupinou $\text{alkylS(O)}_p\text{NH-}$ s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinou $\text{alkylS(O)}_p\text{alkylN-}$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylových častiach (p je 1 alebo 2)};

kde Rv je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; Rw je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; Rv¹ je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkylová skupina s 3 až 8 atómami uhlíka; Rw¹ je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylová skupina s 3 až 8 atómami uhlíka, skupina alkylCO- s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupina $\text{alkylS(O)}_q\text{-}$ s 1 až 4 atómami uhlíka (q je 1 alebo 2); alebo

(TC) T sa zvolí z nasledovných skupín:

(TCa) prípadne substituovaný, úplne nasýtený 4-členný monocyklický kruh obsahujúci 1 heteroatóm vybraný z O, N a S (prípadne oxidovaný) a viazaný cez atóm dusíka v kruhu alebo cez sp^3 atóm uhlíka;

(TCb) prípadne substituovaný 5-členný monocyklický kruh obsahujúci 1 heteroatóm vybraný z O, N a S (prípadne oxidovaný) a viaza-

ný cez atom dusíka v kruhu alebo cez kruhový sp^3 alebo sp^2 atóm uhlíka, pričom monocyklický kruh je úplne nasýtený, s výnimkou (kde je to vhodné) väzbového uhlíkového atómu sp^2 ;

(TCc) prípadne substituovaný 6- alebo 7-členný monocyklický kruh obsahujúci 1 alebo 2 heteroatómy nezávisle vybrané z O, N a S (prípadne oxidovaný) a viazaný cez atóm dusíka v kruhu alebo cez kruhový sp^3 alebo sp^2 atóm uhlíka, pričom monocyklický kruh je úplne nasýtený, s výnimkou (kde je to vhodné) väzbového uhlíkového atómu sp^2 ; alebo

(TD) T sa zvolí z nasledovných skupín:

(TDa) bicyklický spirocyklický systém obsahujúci 0, 1 alebo 2 atómy dusíka ako jediné heteroatómy kruhu, kde štruktúra obsahuje 5- alebo 6-členný kruhový systém (viazaný cez dusíkový atóm kruhu alebo kruhový sp^3 alebo sp^2 atóm uhlíka substituovaný (nie však v susedstve so spojovacou polohou) 3-, 4- alebo 5-členným spiro kruhom viazaným cez uhlík; kde bicyklický kruhový systém

(i) je úplne nasýtený, s výnimkou (kde je to vhodné) väzbového uhlíkového atómu sp^2 ;

(ii) obsahuje jednu skupinu $-N(R_c)-$ v kruhovom systéme (aspoň dva atómy uhlíka vzdialené od spojovacej polohy, ak je väzba cez atóm dusíka alebo cez sp^2 atóm uhlíka) alebo jednu skupinu $-N(R_c)-$ v prípadnom substituentе (nesusediacom so spojovacou polohou), a

(iii) je prípadne ďalej substituovaný na vhodnom atóme uhlíka kruhu; alebo

(TDb) 7-, 8- alebo 9-členný bicyklický kruhový systém (viazaný cez dusíkový atóm kruhu alebo kruhový sp^3 alebo sp^2 atóm uhlíka) obsahujúci 0, 1 alebo 2 atómy dusíka (a prípadne ďalší atóm O alebo S ako kruhový heteroatóm), pričom štruktúra obsahuje mostík s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka; kde bicyklický kruhový systém

(i) je úplne nasýtený, s výnimkou (kde je to vhodné) väzbového

uhlíkového atómu sp^2 ;

(ii) obsahuje jeden atóm O alebo S ako heteroatóm alebo jednu skupinu $-N(R_c)-$ v kruhovom systéme (aspoň dva atómy uhlíka vzdialené od spojovacej polohy, ak je väzba cez atóm dusíka alebo cez sp^2 atóm uhlíka) alebo jednu skupinu $-N(R_c)-$ v prípadnom substituentе (nesusediacom so spojovacou polohou), a

(iii) je prípadne ďalej substituovaný na dostupnom atóme uhlíka kruhu;

kde R_c sa zvolí zo skupín (R_{c1}) až (R_{c5}):

(R_{c1}) alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka (prípadne substituovaná jednou alebo viacerými alkanoylovými skupinami s 1 až 4 atómami uhlíka (vrátane geminálnej disubstitúcie) a/alebo prípadne monosubstituovaná kyanoskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, fenylovou skupinou (prípadne substituovanou ako sa už uviedlo pre AR_1), skupinou $alkylS(O)_q-$ s 1 až 4 atómami uhlíka (q je 0, 1 alebo 2); alebo na ktoromkoľvek, s výnimkou prvého atómu uhlíka alkylového reťazca s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami (vrátane geminálnej disubstitúcie) nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyskupinu a atóm fluóru a/alebo prípadne monosubstituovaná oxoskupinou, skupinou $-NR_vR_w$ [kde R_v je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; R_w je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka], alkanoylamínoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykarbonylamínovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, N-alkyl-N-alkanoylamínovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkanoylovej časti, alebo skupinou $alkylS(O)_pNH-$ s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinou $alkylS(O)_palkylN-$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylových častiach (p je 1 alebo 2)];

(R_{c2}) $R^{13}CO-$, $R^{13}SO_2-$ alebo $R^{13}CS-$,

kde R^{13} sa zvolí z (R_{c2a}) až (R_{c2e}):

(Rc2a) AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1, CY2;

(Rc2b) atóm vodíka, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, trifluórmetylová skupina, -NRvRw [kde Rv je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; Rw je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka], etenylová skupina, 2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-kyanoetenylová skupina, 2-kyano-2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-nitroetenylová skupina, 2-nitro-2-alkyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-alkylamino-karbonyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-alkoxykarbonyletenylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 2-(AR1)etenylová skupina, 2-(AR2)etenylová skupina alebo 2-(AR2a)etenylová skupina;

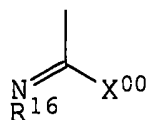
(Rc2c) alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka (prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami (vrátane geminálnej disubstitúcie) vždy nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, alkoxyalkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti, alkoxyalkoxyalkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti, alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fosforylovú skupinu [skupina -O-P(O)(OH)₂ a jej mono- a dialkoxylové deriváty s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti], fosfirylovú skupinu [skupina -O-P(OH)₂ a jej mono- a dialkoxylové deriváty s 1 až 4 atómami uhlíka] a aminoskupinu; a/alebo prípadne substituovanú jednou skupinou vybranou zo skupiny, ktorá zahŕňa fosfonátovú skupinu [fosfónová skupina, skupina -P(O)(OH)₂ a jej mono- a dialkoxylové deriváty s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti], fosfinátovú skupinu [-P(OH)₂ a jej mono- a dialkoxylové deriváty s 1 až 4 atómami uhlíka], kyanoskupinu, atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkoxyalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylových častiach, alkoxyalkoxyalkoxykarbonylovú skupinu s 1

až 4 atómami uhlíka v alkoxylových častiach, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkanoylamínoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykarbonylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, N-alkyl-N-alkanoylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkanoylamínovej časti, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, skupinu $\text{alkylS(O)}_p\text{NH-}$ s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $\text{alkylS(O)}_p\text{alkylN-}$ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, skupinu $\text{fluóralkylS(O)}_p\text{NH-}$ s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $\text{fluóralkylS(O)}_p\text{alkylN-}$ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, skupinu $\text{alkylS(O)}_q\text{-}$ s 1 až 4 atómami uhlíka, skupiny CY1, CY2, AR1, AR2, AR3, AR1-O-, AR2-O-, AR3-O-, AR1-S(O)_q-, AR2-S(O)_q-, AR3-S(O)_q-, AR1-NH-, AR2-NH-, AR3-NH- (p je 1 alebo 2 a q je 0, 1 alebo 2) a ďalej skupiny AR2a, AR2b, AR3a a AR3b verzií AR2 a AR3);

(Rc2d) skupina $\text{R}^{14}\text{C(O)Oalkyl}$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde R^{14} je AR1, AR2, alkylamínová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, benzyloxyalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka {prípadne substituovaná ako sa definuje pre (Rc2c)};

(Rc2e) $\text{R}^{15}\text{O-}$, kde R^{15} je benzylová skupina, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka {prípadne substituovaná ako sa definuje pre (Rc2c)}, CY1, CY2 alebo AR2b;

(Rc3) atóm vodíka, kyanoskupina, 2-kyanoetenyllová skupina, 2-kyano-2-alkyletenyllová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-alkylaminokarbonyletenyllová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-alkoxykarbonyletenyllová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-nitroetenyllová skupina, 2-nitro-2-alkyletenyllová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2-(AR1)etenyllová skupina, 2-(AR2)etenyllová skupina alebo skupina vzorca (Rc3a),



(Rc3a)

kde X^{00} je skupina $-\text{OR}^{17}$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{NHR}^{17}$ a $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$,

kde R^{17} je atóm vodíka (kde X^{00} je $-\text{NHR}^{17}$ a $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$) a R^{17} je alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, fenyl alebo AR_2 (kde X^{00} je skupina $-\text{OR}^{17}$, $-\text{SR}^{17}$ a $-\text{NHR}^{17}$); a R^{16} je kyanoskupina, nitroskupina, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylsulfonylová skupina so 4 až 7 atómami uhlíka, fenylsulfonylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti;

(Rc4) tritylová skupina, AR_1 , AR_2 , AR_{2a} , AR_{2b} , AR_3 , AR_{3a} , AR_{3b} ;

(Rc5) skupiny RdOC(Re)=CH(C=O)- , RfC(=O)C(=O)- , RgN=C(Rh)C(=O)- alebo $\text{RiNHC(Rj)=CHC(=O)-}$, kde Rd je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka; Re je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami vodíka alebo Rd a Re spolu tvoria alkylénový reťazec s 3 až 4 atómami uhlíka; Rf je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-\text{NRvRw}$ [kde Rv je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; Rw je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka], alkoxylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyalkoxylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti, hydroxyalkoxylová skupina s 2 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoalkoxylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 2 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, dialkylaminoalkoxylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 2 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti; Rg je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupina alebo alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka; Rh je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka; Ri je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, AR_1 , AR_2 , AR_{2a} , AR_{2b} , a Rj je atóm vodíka

alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka;

kde

AR1 je prípadne substituovaný fenyl alebo prípadne substituovaný naftyl;

AR2 je prípadne substituovaný 5- alebo 6-členný, úplne nenasýtený (t. j. s maximálnym stupňom nenasýtenia) monocyklický heteroarylový kruh obsahujúci až 4 heteroatómy nezávisle vybrané z O, N a S (neobsahujúci však žiadne väzby O-O, O-S alebo S-S) a viazaný cez atóm uhlíka v kruhu alebo atóm dusíka v kruhu, pokiaľ tým nie je kvarternizovaný;

AR2a je čiastočne hydrogenovaná verzia skupiny AR2 (t. j. systémy AR2, ktoré majú určitý, nie však úplný stupeň nenasýtenia) viazaná cez atóm uhlíka v kruhu alebo atóm dusíka v kruhu, pokiaľ tým nie je kvarternizovaný;

AR2b je úplne hydrogenovaná verzia skupiny AR2 (t. j. systémy AR2, ktoré nemajú žiadnu nenasýtenosť) viazaná cez atóm uhlíka v kruhu alebo atóm dusíka v kruhu;

AR3 je prípadne substituovaný 8-, 9- alebo 10-členný, úplne nenasýtený (t. j. s maximálnym stupňom nenasýtenia) bicyklický heteroarylový kruh obsahujúci až 4 heteroatómy nezávisle vybrané z O, N a S (neobsahujúci však žiadne väzby O-O, O-S alebo S-S) a viazaný cez atóm uhlíka v ktoromkoľvek z kruhov zahŕňajúcich bicyklický systém;

AR3a je čiastočne hydrogenovaná verzia skupiny AR3 (t. j. systémy AR3, ktoré majú určitý, nie však úplný stupeň nenasýtenia) viazaná cez atóm uhlíka v kruhu alebo atóm dusíka v kruhu, ak tým nie je kvarternizovaný, v ktoromkoľvek z kruhov zahŕňajúcich bicyklický systém;

AR3b je úplne hydrogenovaná verzia skupiny AR3 (t. j. systémy AR3, ktoré nemajú žiadnu nenasýtenosť) viazaná cez atóm uhlíka v kruhu alebo cez atóm dusíka v kruhu v ktoromkoľvek z kruhov zahŕňajúcich bicyklický systém;

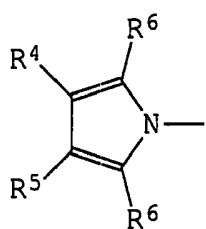
AR4 je prípadne substituovaný 13- alebo 14-členný, úplne nenasýtený (t. j. s maximálnym stupňom nenasýtenia) tricyklický heteroarylový kruh obsahujúci až 4 heteroatómy nezávisle vybrané z O, N a S (neobsahujúci však žiadne väzby O-O, O-S alebo S-S) a viazaný cez atóm uhlíka v ktoromkoľvek z kruhov zahŕňajúcich tricyklický systém;

AR4a je čiastočne hydrogenovaná verzia skupiny AR4 (t. j. systému AR4, ktoré majú určitý, nie však úplný stupeň nenasýtenia) viazaná cez atóm uhlíka v kruhu alebo cez atóm dusíka v kruhu, ak tým nie je kvarternizovaný, v ktoromkoľvek z kruhov zahŕňajúcich tricyklický systém;

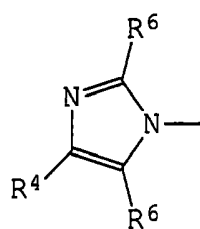
CY1 je prípadne substituovaný cyklobutylový, cyklopentylový alebo cyklohexylový kruh;

CY2 je prípadne substituovaný cyklopentenylový alebo cyklohexenylový kruh;

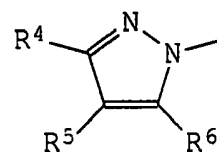
2. Zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo *in vivo* hydrolyzovateľný ester, ako sa nárokuje v nároku 1, kde prípadne substituovaný N-viazaný (úplne nasýtený) 5-členný heteroarylový kruh obsahujúci 1, 2 alebo 3 atómy dusíka (skupina (TAf)) sa zvolí zo skupiny vzorcov (TAf1) až (TAf6):



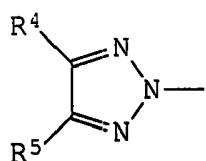
(TAf1)



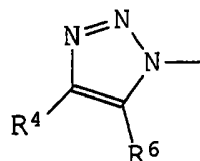
(TAf2)



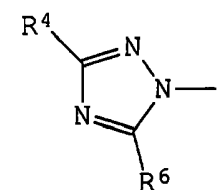
(TAf3)



(TAf4)



(TAf5)



(TAf6)

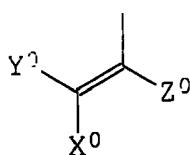
kde

R^6 sa zvolí (nezávisle, kde to je vhodné) zo súboru, ktorý zahŕňa atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, karbamoylovú skupinu a kyanoskupinu;

R^4 a R^5 sú nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu alkylS(O)_q- s 1 až 4 atómami uhlíka (q je 0, 1 alebo 2), alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkanoyloxyalkylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka v alkanoylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, benzoxyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylamínovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, $-\text{CONRvRw}$, $-\text{NRvRw}$ a alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka {prípadne substituovanú hydroxyskupinou, trifluórmetylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou alkylS(O)_q- s 1 až 4 atómami uhlíka (q je 0, 1 alebo 2), alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylamínovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, $-\text{CONRvRw}$, $-\text{NRvRw}$; kde R_v je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; R_w je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka};

alebo R^4 sa zvolí z jednej zo skupín (TAfa) až (TAfc) ďalej alebo (kde je to vhodné) jedna zo skupín R^4 a R^5 je vybraná z už uvedených významov pre R^4 a R^5 a ďalšia je vybraná zo skupín (TAfa) až (TAfc) ďalej:

(TAfa) skupina vzorca TAfa1



(TAfa1)

kde Z^0 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka;

X^0 a Y^0 sú nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, atóm halogénu, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu alkylS(O)_q- s 1 až 4 atómami uhlíka (q je 0, 1 alebo 2), RvRwNSO₂-, trifluórmetylovú skupinu, pentafluóretylovú skupinu, alkanoylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a -CONRvRw [kde Rv je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka; Rw je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka]; alebo jeden z X^0 a Y^0 sa nezávisle zvolí z uvedených významov pre X^0 a Y^0 a zvyšné sa zvolia zo súboru, ktorý zahŕňa fenylovú skupinu, fenyلكarbonylovú skupinu, skupinu -S(O)_q-fenyl (q je 0, 1 alebo 2), N-(fenyl)karbamoylovú skupinu, fenylaminosulfonylovú skupinu, AR₂, (AR₂)-CO-, (AR₂)-S(O)_q- (q je 0, 1 alebo 2), N-(AR₂)karbamoylovú skupinu a (AR₂)aminosulfonylovú skupinu; kde ktorákoľvek fenylová skupina v (TAfa) môže byť prípadne substituovaná až tromi substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, atóm halogénu a alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

(TAfb) acetylénová skupina vzorca $\equiv$ -H alebo $\equiv$ -alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka;

(TAfc) $-X^1-Y^1-AR_2$, $-X^1-Y^1-AR_{2a}$, $-X^1-Y^1-AR_{2b}$, $-X^1-Y^1-AR_3$, $X^1-Y^1-AR_{3a}$ alebo $-X^1-Y^1-AR_{3b}$;

kde X^1 je priama väzba alebo $-\text{CH}(\text{OH})-$ a

Y^1 je $-(\text{CH}_2)_m$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$ alebo $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$;

alebo kde X^1 je $-(\text{CH}_2)_n-$ alebo $-\text{CH}(\text{Me})-(\text{CH}_2)_m-$ a

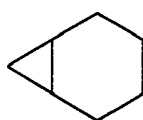
Y^1 je $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m$, $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$ alebo $-\text{S}(\text{O})_q-(\text{CH}_2)_m-$;

alebo kde X^1 je $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ alebo $-\text{CH}_2\text{Nalkyl}$ s 1 až 4 atómami uhlíka a

Y^1 je $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m$, $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$ alebo $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$; a ďalej Y^1 je $-\text{SO}_2-$, keď X^1 je $-\text{CH}_2\text{NH}-$ alebo $-\text{CH}_2\text{Nalkyl}$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a Y^1 je $-(\text{CH}_2)_m-$, keď X^1 je $-\text{CH}_2\text{O}-$ alebo $-\text{CH}_2\text{Nalkyl}$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti; kde n je 1, 2 alebo 3; m je 0, 1, 2 alebo 3 a q je 0, 1 alebo 2; a kde Y^1 je $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$, kde každé m je nezávisle vybrané z 0, 1, 2 alebo 3.

3. Zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľný ester, ako sa nárokuje v nároku 1, kde 7-, 8- alebo 9-členný bicyklický kruhový systém obsahujúci mostík s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, ako sa definuje v (TDb), je vybraný zo skupiny definovanej kruhovými skeletmi uvedenými vo vzorcoch (TDb1) až (TDb14):

7-členné kruhové skelety



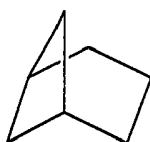
[4,1,0]

(TDb1)



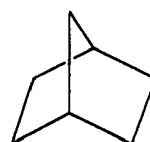
[3,2,0]

(TDb2)



[3,1,1]

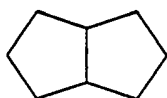
(TDb3)



[2,2,1]

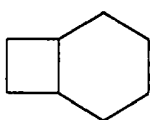
(TDb4)

8-členné kruhové skelety



[3,3,0]

(TDb5)



[4,2,0]

(TDb6)



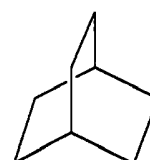
[4,1,1]

(TDb7)



[3,2,1]

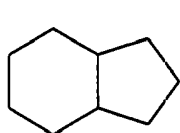
(TDb8)



[2,2,2]

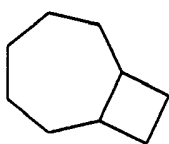
(TDb9)

9-členné kruhové skelety



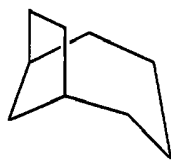
[4,3,0]

(TDb10)



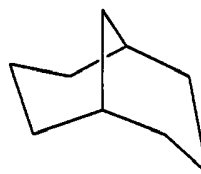
[5,2,0]

(TDb11)



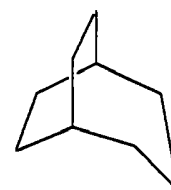
[4,2,1]

(TDb12)



[3,3,1]

(TDb13)



[3,2,2]

(TDb14)

kde

(i) kruhový systém obsahuje 0, 1 alebo 2 atómy dusíka v kruhu (a prípadne ďalšie heteroatómy kruhu O a S) a ak je prítomný atóm dusíka v kruhu, potom sú heteroatómy O alebo S v ktorejkoľvek inej polohe než je časť trojčlenného kruhu v (TDb1);

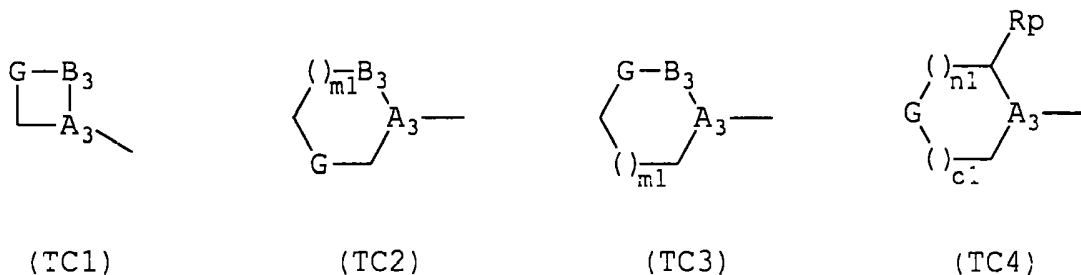
(ii) kruhový systém sa viaže cez kruhový atóm dusíka alebo kruhový atóm uhlíka sp^3 alebo atóm uhlíka sp^2 (s dvojitou väzbou, kde je to vhodné, orientovanou v ktoromkoľvek smere) z ktorejkoľvek polohy v ktoromkoľvek kruhu [inej než z koncovej pozície mostíka alebo z atómu uhlíka sp^2 v 4-člennom kruhu v (TDb2), (TDb6) a (TDb11)];

(iii) jeden z atómov uhlíka kruhu v polohe, ktorá nesusedí so spojovacou polohou je nahradený (v iných prípadoch, než keď kruh obsahuje O alebo S ako heteroatóm) jednou z nasledovných skupín -NRc- [nie však v koncovej polohe mostíka], >CH-N(H)Rc, >C(H)-NRc-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, >C(H)-CH₂-NHRc, >C(H)-CH₂-NRc-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti [kde atóm vodíka v zátvorkách nie je prítomný, ak sa náhrada uskutoční v koncovej polohe mostíka, a kde centrálna reťazová väzba je prípadne mono- alebo disubstituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka]; s podmienkou, že keď sa kruhový systém viaže cez atóm dusíka alebo atóm uhlíka sp^2 , akákoľvek náhrada kruhového atómu uhlíka skupinou -NRc-, O alebo S je aspoň dva atómy uhlíka vzdialená od spojovacej polohy; a

(iv) kruhový systém je prípadne (ďalej) substituovaný na dostupnom atóme uhlíka kruhu, ako sa pre bicyklický spirocyklický sys-

tém opisuje v (TDa); kde Rc má akýkoľvek význam uvedený v nároku 1.

4. Zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľný ester, ako sa nárokuje v nároku 1, kde skupiny definované v (TCa) až (TCc) sú definované vzorcami (TC1) až (TC4):



kde v (TC1) $>A_3-B_3-$ je $>C(R_q)-CH(R_r)-$ a G je $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ alebo $>N(R_c)$;

kde v (TC2) m_1 je 0, 1 alebo 2; $>A_3-B_3-$ je $>C=C(R_r)-$ alebo $>C(R_q)-CH(R_r)-$ a G je $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ alebo $>N(R_c)$;

kde v (TC3) m_1 je 0, 1 alebo 2; $>A_3-B_3-$ je $>C(R_q)-CH(R_r)-$ (v prípade, keď R_q a R_r nie sú zároveň vodík) a G je $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ alebo $>N(R_c)$;

kde v (TC4) n_1 je 1 alebo 2; o_1 je 1 alebo 2 a $n_1 + o_1$ je 2 alebo 3; $>A_3-B_3-$ je $>C=C(R_r)-$ alebo $>C(R_q)-CH(R_r)-$ alebo $>N-CH_2-$ a G je $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ alebo $>N(R_c)$; R_p je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka (v prípade, keď takáto substitúcia nie je definovaná skupinou $>A_3-B_3-$), hydroxyskupina, alkokyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka;

kde v (TC1), (TC2) a (TC4); m_1 , n_1 a o_1 majú už uvedený význam;

$>A_3-B_3-$ je $>N-CH_2-$ a G je $>C(R^{11})(R^{12})$, $>C=O$, $>C-OH$, $>C$ -alkoxy skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, $>C=N-OH$, $>C=N$ -alkoxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, $>C=N-NH$ -alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $>C=N-N$ (alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka)₂ (pričom

posledné dve alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v G sú prípadne substituované hydroxyskupinou) alebo $>C=N-N-CO$ -alkoxy-skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti); kde $>$ znamená dve jednoduché väzby;

Rq je atóm vodíka, hydroxyskupina, atóm halogénu, alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka;

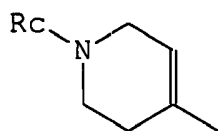
Rr je (nezávisle, kde je to vhodné) atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka;

R^{11} je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, fluóralkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyltioalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka a R^{12} je $-[C(Rr)(Rr)]_{m2}-N(Rc)(Rc)$ kde $m2$ je 0, 1 alebo 2;

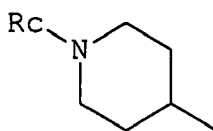
v prípadoch, kedy substitúcia na kruhu nie je definovaná G, $>A_3-B_3-$ a Rp, každý kruhový systém môže byť prípadne substituovaný na atóme uhlíka, ktorý nesusedí s väzbou $>A_3-$ až dvoma substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka (vrátane trifluórmetylovej skupiny), alkyltioalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupinu, aminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylamínovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylaminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkanoylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, AR-oxymetylovú skupinu, AR-tiometylovú skupinu, oxoskupinu ($=O$) (v iných prípadoch než keď G je $>N-Rc$ a Rc je skupina (Rc2) definovaná v nároku 1) alebo nezávisle vybraná z Rc; ako aj hydroxyskupinu a atóm halogénu (posledné dva prípadné substituenty sú prítomné iba keď G je $-O-$ alebo $-S-$); kde AR je prípadne substituovaný fenyl, prípadne substituovaný fenylalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine, prípadne substituovaný naftyl, prípadne substi-

tuovaný 5- alebo 6-členný heteroaryl; prípadne substituovaný 5/6 alebo 6/6 bicyklický heteroarylový kruhový systém, kde bicyklický heteroarylový kruhový systém sa môže viazať cez atóm v ktoromkoľvek z kruhov zahŕňajúcich bicyklický systém, a kde tak monocyklický ako aj bicyklický heteroarylový systém sa viaže cez atóm uhlíka a môže byť čiastočne hydrogenovaný a kde Rc má význam definovaný v nároku 1.

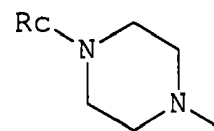
5. Zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľný ester, ako sa nárokuje v nárokoch 1 až 4, kde skupiny definované v (TCa) až (TCc) sú definované vzorcami (TC5) až (TC11):



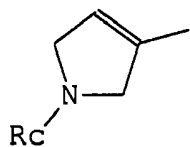
(TC5)



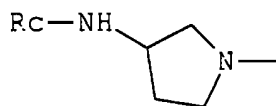
(TC6)



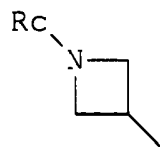
(TC7)



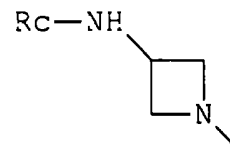
(TC8)



(TC9)



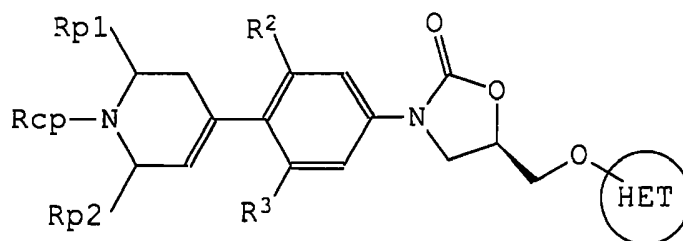
(TC10)



(TC11)

kde Rc má význam definovaný v nároku 1.

6. Zlúčenina všeobecného vzorca I, ako sa definuje v nároku 1, ktorou je zlúčenina všeobecného vzorca (IC) alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo *in vivo* hydrolyzovateľný ester



(IC)

kde HET je izoxazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, izotiazol-3-yl alebo 1,2,5-tiadiazol-3-yl; R^2 a R^3 sú nezávisle atóm vodíka alebo atóm fluóru; R_{p1} a R_{p2} sú nezávisle atóm vodíka, AR-oxymetyl alebo AR-tiometyl (kde AR je fenyl, fenylalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, naftyl, furán, pyrol, pyrazol, imidazol, triazol, pyrimidín, pyridazín, pyridín, izoxazol, oxazol, izotiazol, tiazol alebo tiofén), alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, karboxyskupina, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, hydroxymetylová skupina, alkoxyimetylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti alebo karbamoylová skupina; a R_{cp} je kyanoskupina, pyrimidín-2-yl, 2-kyanoetenyllová skupina, 2-kyano-2-alkyletenyllová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo R_{cp} je skupina vzorca $R^{13p}CO-$, $R^{13p}SO_2-$ alebo $R^{13p}CS-$ (kde R^{13p} je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 5 atómami uhlíka [prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými nezávisle zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyskupinu a aminoskupinu, alebo prípadne monosubstituovaná alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou $alkylS(O)_q-$ s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, naftoxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 2 až 6 atómami uhlíka alebo skupinou $alkylS(O)_pNH-$ s 1 až 4 atómami uhlíka, kde p je 1 alebo 2 a q je 0, 1 alebo 2], imidazol, triazol, pyrimidín, pyridazín, pyridín, izoxazol, oxazol, izotiazol, tiazol, pyridoimidazol, pyrimidoimidazol, chinoxalín, chinazolín, ftalazín, cinolín alebo naftyridín, alebo R^{13p} je skupina vzorca $R^{14p}C(O)Oalkyl$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde R^{14p} je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka) alebo R_{cp} je skupina vzorca $R_fC(=O)C(=O)$, kde R_f je alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

7. Zlúčenina, ako sa nárokuje v nárokoch 1, 4, 5 alebo 6, ktorou je

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón;
alebo

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S),3-hydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón;
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo ich *in vivo* hydrolyzovateľné estery.

8. Zlúčeniny podľa nároku 1, 4, 5, 6 alebo 7, ktorou je

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S)-hydroxy-3-fosforylpropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}-oxazolidin-2-ón;

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S)-hydroxy-3-fosforylpropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}-oxazolidin-2-ón;

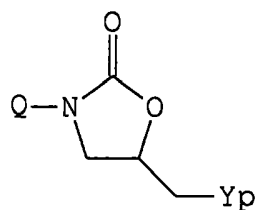
5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S),3-difosforylpropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3-fluórfenyl}oxazolidin-2-ón;

5(R)-izoxazol-3-yloxymetyl-3-{4-[1-(2(S),3-difosforylpropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl]-3,5-difluórfenyl}oxazolidin-2-ón;
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

9. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, ako sa nárokuje v nároku 1, alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo *in vivo* hydrolyzovateľného esteru, v y z n a č u j ú - c i s a t ý m, že zahŕňa (a) až (i):

(a) modifikáciu substituenta v zlúčenine všeobecného vzorca I alebo zavedenie substituenta do inej zlúčeniny všeobecného vzorca I;

(b) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca II



(II)

kde Yp je hydroxyskupina, so zlúčeninou vzorca (b1) HET-OH alebo (b2) HET-Lg, kde Lg je vhodná odstupujúca skupina;

(c) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Yp je odstupujúca skupina, s alkoxidom kovu zlúčeniny HET-OM, kde M je alkalický kov alebo iný kov, o ktorom je známe, že podporuje O-alkyláciu;

(d) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca Q-Zp, kde Zp je izokyanátová alebo amínová skupina, s epoxidom všeobecného vzorca $\text{CH}_2(\text{O})\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-\text{HET}$;

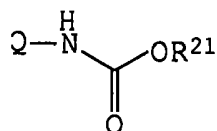
(e) keď X je -S-, použitím postupu, ktorý je analogický s postupom (c) použitím (e1) tioxidovej zlúčeniny kovu všeobecného vzorca HET-SM, kde M je alkalický kov alebo iný kov, o ktorom je známe, že podporuje S-alkyláciu; alebo (e2) použitím HET-SH a zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Yp je vhodná odstupujúca skupina;

(f) keď X je -SO- alebo -SO₂-, oxidáciou zlúčeniny, kde X je -S-;

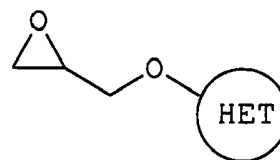
(g) konverziou zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorej HET nesie kvartérny atóm dusíka, na nekvarternú zlúčeninu;

(h) keď HET je izoxazolový kruh, reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Yp je -O-CH=N-OH, s acetylénom;

(i) reakciou uretánovej zlúčeniny všeobecného vzorca III so zlúčeninou všeobecného vzorca IV



(III)



(IV)

kde R²¹ je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo benzylová skupina;

a potom, ak je to nevyhnutné

- (i) odstránenie ktorejkoľvek ochrannej skupiny;
- (ii) tvorbu farmaceuticky prijateľnej soli;
- (iii) tvorbu *in vivo* hydrolyzovateľného esteru.

10. Spôsob vyvolania antibakteriálneho účinku u teplokrvných živočíchov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa živočíchovi podá účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, ako sa nárokuje v nárokoch 1 až 8, alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľného esteru.

11. Zlúčenina všeobecného vzorca I, ako sa nárokuje v nárokoch 1 až 8 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľný ester na použitie ako liečivo.

12. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I, ako sa nárokuje v nárokoch 1 až 8 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľného esteru na výrobu liečiva na vyvolanie antibakteriálneho účinku u teplokrvného živočícha.

13. Farmaceutický kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že zahŕňa zlúčeninu všeobecného vzorca I, ako sa nárokuje v nárokoch 1 až 8, alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo jej *in vivo* hydrolyzovateľný ester a farmaceuticky prijateľné riedidlo alebo nosič.