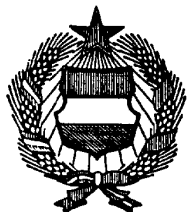


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11) 189 196

A bejelentés napja: (22) 82. 12. 03.

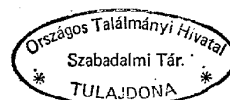
(21) 3896/82

A bejelentés elsőbbsége: (33) (32) (31)
US: 81. 12. 04. (327 583),
82. 09. 15. (417 569)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 01. 28.

Megjelent: (45) 1987. 11. 27.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 263/24



Feltaláló(k): (72)

GREGORY Walter Adelman kutató, Wilmington, Delaware, US

Szabadalmaz: (73)

E.I. du Pont de Nemours and Co., Wilmington, Delaware, US

(54)

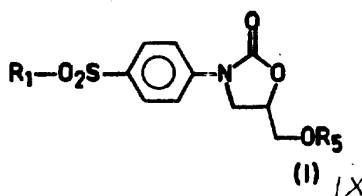
ELJÁRÁS ANTIBAKTERIÁLIS HATÁSÚ
4-(2-OXO-OXAZOLIDIN-3-IL)-BENZOLSZULFONAMIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új, (I) általános képletű 4-(oxo-oxazolidin-3-il)-benzolszulfonamid származékok – a képletben R_1 jelentése $—NR_2R_3$, $—N(OR_2)_2H$, $—N_3$, $—NHNH_2$, $—NX_2$, $—NXZ$ vagy $—N=SR_8R_9$ általános képletű csoport, melyekben R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 3–8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoportot jelent, R_2 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, R_8 és R_9 egymástól függetlenül 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, X klór- vagy

brómatomot jelent, Z jelentése fiziológiailag elfogadható alkálifémkation, R_5 jelentése hidrogénatom vagy amennyiben R_1 $—NH_2$ csoportot jelent, $—C(O)R_6$ vagy $—C(O)—(CH_2)_m—C(O)—OH$ általános képletű csoportot is jelenthet, melyekben R_6 fenil- vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, és m értéke 2 vagy 3 – előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek antibakteriális hatásúak.



A találmány tárgya eljárás új, antibakteriális hatású 4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-benzolszulfonamidok előállítására.

A 4 128 654 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban többek között a (XVIII) általános képletű vegyületek – a képletben A jelentése $RS(O)_n$ – általános képletű csoport, X klór-, bróm- vagy fluoratomot jelent, R jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és n értéke 0, 1 vagy 2 – előállítására ismertetnek eljárást. Ezek a vegyületek a növényeknél gombák és baktériumok okozta megbetegedésekkel szemben használhatók.

A 2 003 151 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban a (XIX) képletű vegyületet, mint depresszió elleni hatóanyagot említik.

A 4 340 606 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban az antibakteriális hatású (XX) általános képletű vegyületeket – a képletben R_1 jelentése metil-, etil-, trifluor-metil-, difluor-metil- vagy 1,1,2,2-tetrafluor-etilcsoport, és X jelentése OR_2 csoport – ismertetik.

Felismerjük, hogy az (I) általános képletű vegyületek – a képletben R_1 jelentése NR_2R_3 , $N(OR_2)_3H$, N_3 , $NHNH_2$, NX_2 , NXZ vagy $N=SR_8R_9$ általános képletű csoport, melyekben R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 3–8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoportot jelent, R_2 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, R_8 és R_9 egymástól függetlenül 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, X klór- vagy brómatomot jelent, Z jelentése fiziológiailag elfogadható alkálifémkation, R_5 jelentése hidrogénatom vagy, ha R_1 aminocsoport, $C(O)R_6$ vagy $C(O)CH_2$, $C(O)OH$ általános képletű csoport is lehet, melyekben R_6 fenil- vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, és m értéke 2 vagy 3 – képesek emlősöknél a bakteriális eredetű fertőzések megszüntetésére, és így az ilyen típusú megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyászati készítményekké alakíthatók a gyógyszer-gyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal.

Az (I) általános képletű vegyületek közül különösen nagy antibakteriális aktivitásukra tekintettel előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében egymástól függetlenül R_5 hidrogénatomot jelent és R_1 jelentése amino- vagy metil-aminocsoport. Különösen előnyös igen nagy antibakteriális hatására tekintettel az L-4-[5-(hidroxil-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid.

A következőkben a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló módszereket ismertetjük részletesen.

Az R_5 helyén hidrogénatomot és R_1 helyén NR_2R_3 vagy $N(OR_2)_3H$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, azaz az (Ia) általános képletű vegyületek – a képletben R_3 jelentése a korábban R_3 -ra megadott, illetve hidrogén, míg R_2 jelentése R_2 vagy OR_2 – az A reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatók elő. Az említett he-

lyettesítőkön túlmenően az A reakcióvázlatban Y jelentése trifluoracetyl csoport.

A (II) képletű 5-(hidroxil-metil)-3-fenil-2-oxazolidinon hidroxilcsoportját mint reakcióképes csoportot úgy védjük meg, hogy a vegyületet trifluor-ecetsavanhidriddel visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reagáltatást $0^\circ C$ és $150^\circ C$, előnyösen $0^\circ C$ és $40^\circ C$ közötti hőmérsékleten, oldószer távollétében vagy bármely közömbös szénhidrogén vagy klórozott szénhidrogén, mint oldószer jelenlétében hajthatjuk végre. Egy így kapott (III) általános képletű észtert azután egy halogén-szulfonsavval, például klór-szulfonsavval vagy fluor-szulfonsavval reagáltatunk $30-40^\circ C$ -on, egy (IV) általános képletű szulfonil-halogenid-származékot kapva. Ezt a reagáltatást is végrehajthatjuk oldószer távollétében vagy klórozott szénhidrogén-oldószerben, például kloroformban vagy széntetrakloridban. Egy (IV) általános képletű vegyületet ezután oldószerben, például tetrahidrofuranban, dietil-éterben, dioxánban, dimetil-formamidban, 1,2-dimetoxi-etánban, dimetil-acetamidban vagy karbamid oldására alkalmas oldószerek valamelyikében feloldunk, majd valamely megfelelő HNR_2R_3 vagy $H_2N(OR_2)$ általános képletű aminnal reagáltatunk $-20^\circ C$ és $+30^\circ C$ közötti hőmérsékleten, egy (Ia) általános képletű vegyületet kapva.

Az R_5 helyén hidrogén és R_1 helyén N_3 csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület, vagyis az (Ib) képletű vegyület a B reakcióvázlatban bemutatott módon, egy (IV) általános képletű szulfonil-halogenidnek nátrium- vagy kálium-aziddal egy közömbös szerves oldószer és víz elegyében végrehajtott reagáltatása útján állítható elő. Az e célra alkalmas oldószerek közé tartozik az aceton az alacsony forráspontú ketonok, mint például a metil-etil-ke-ton, dietil-ke-ton és a ciklopentanon; az éter-típusú oldószerek és a dipoláris aprotikus oldószerek.

Az (Ib) képletű azid előállítható továbbá a C reakcióvázlatban bemutatott módon is. Ugyancsak ebben a reakcióvázlatban bemutatott módon állítható elő az (Ic) képletű hidrazid, valamint az R_3 és R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyület is.

A C reakcióvázlat szerinti reagáltatássorozat első műveleteként valamely (IV) általános képletű szulfonil-halogenidet hidrazinnal reagáltatunk, az (Ic) képletű hidrazidot kapva. Ez azután tovább reagáltatható egy nitrittel, például nátrium-nitrittel egy sav híg oldatában, az (Ib) képletű azidot kapva. Az utóbbi ezt követően bármely ismert módszerrel a megfelelő (Ia) képletű szulfonamiddá redukálható. Az e célra ismert redukciós módszerek közé tartoznak a katalitikus módszerek, a nátrium-bór-hidriddel egy alkoholban vagy tetrahidrofuranban végrehajtott redukálás vagy a cinkkel és ecetsavval végzett redukálás.

Az R_5 helyén hidrogénatomot és R_1 helyén NXZ , NX_2 vagy $N=SR_8R_9$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, vagyis az (Id), (Ie) és (If) általános képletű vegyületek a

D reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatók elő.

Egy (Id) általános képletű halogén-szulfonamid könnyen előállítható úgy, hogy az R_2 és R_3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ia) általános képletű szulfonamidot egy elemi halogénnel és egy bázissal, például nátrium-hidroxiddal vagy pedig egy, előzetesen előállított alkáli-hipohalogenittel, például nátrium-hipoklorittal reagáltatjuk. Egy (Id) általános képletű halogén-szulfonamidot azután úgy alakítunk egy (Ie) általános képletű N,N-dihalogén-szulfonamiddá, hogy a megfelelő (Id) általános képletű vegyület oldatának pH-értékét 4 és 8 közé állítjuk be. Az ilyen pH beállítására alkalmas reagensek közé tartozik a hig ecetsav, a szén-dioxid és a hig ásványi savak.

Az (If) általános képletű szulfinimineket úgy állíthatók elő, hogy az (Id) általános képletű halogén-szulfonamidok valamelyikét egy SR_8R_9 általános képletű dialkil-szulfiddal, például dimetil-szulfiddal, vagy metil-etil-szulfiddal reagáltatjuk, előnyösen víz és egy alkohol elegyében, mint oldószerben.

Az F reakcióvázlatban bemutatott módon az (In) képletű vegyületekből kiindulva ($R_1 = -NH_2$ csoport) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ii) általános képletű észterek állíthatók elő, az észterezéshez egy megfelelő savkloridot vagy savanhidridet használva, előnyösen egy bázis, például piridin vagy 4-(dimetil-amino)-piridin jelenlétében. Az előnyös oldószer ehhez a reagáltatáshoz a piridin vagy a piridin-osztályba tartozó más oldószer, bár gyakran nincs szükség oldószer alkalmazására.

Az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ij) általános képletű észterek előállíthatók a G reakcióvázlatban bemutatott módon is, egy (V) általános képletű vegyületet először halogénszulfonálásnak alávetve. Ehhez a művelethez ugyan nincs szükség oldószerre, de a halogénszulfonsavval szemben kémiaiilag közömbös oldószerek kívánt esetben alkalmazhatók. Egy így kapott (VI) általános képletű szulfonil-halogenidet azután ammóniával reagáltatunk az A vagy C reakcióvázlatok kapcsán korábban már ismertetett módon.

A kiindulási (V) általános képletű vegyületek a (II) képletű 5-(hidroxi-metil)-3-fenil-2-oxazolidinonból a H reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ik) általános képletű vegyületek az I reakcióvázlatban bemutatott módon, egy (In) általános képletű vegyületet egy megfelelő (XXXVII) általános képletű anhidriddel reagáltatva állíthatók elő. Az I reakcióvázlatban A jelentése $-(CH_2)_m-$ képletű csoport, ahol m 2 vagy 3.

A reagáltatáshoz alkalmazható oldószerek a piridincsoportba tartozó gyenge bázisok, a reakcióhőmérséklet pedig 30 °C és 115 °C közötti.

A fenti módszerekkel előállított, (Ia)-(Ik) általános képletű termékek racém elegyek, azaz a (+)- és a (-)-enantiomerek 50 : 50 arányú keverékei. Az optikailag aktív vegyületek szintézisét úgy végeztetjük, hogy az A reakcióvázlat szerinti reagáltatásban kiindulási anyagként a (IIa) képletű L-5-(hidroxi-metil)-3-fenil-2-oxazolidinont használjuk.

Ez a kiindulási vegyület a J reakcióvázlatban bemutatott módon a (VII) képletű L-3-[(4-metiltio)-fenil]-5-(hidroxi-metil)-2-oxazolidinon deszulfurizálása útján állítható elő. A (IIa) képletű L-5-(hidroxi-metil)-3-fenil-2-oxazolidinon előállítására szolgáló előnyös eljárást mutatunk be a K reakcióvázlatban is. A kiindulási reakciónál az anilint a glicidinre vonatkoztatva 2-10-szeres moláris feleslegben használjuk. A fölös anilint desztillálással távolítjuk el, majd a D,L-3-(fenil-amino)-1,3-propándiolt csökkentett nyomáson desztillálással különítjük el. Ezután újraoldjuk ezt az anyagot úgy, hogy mintegy 50-60 mól% mennyiségben vett L-mandulasavval együtt kloroformban vagy acetónitrilben oldjuk. A kívánt só kikristályosodik és kloroformból vagy acetónitrilből kristályosítható. A D-3-(fenil-amino)-1,3-propándiolt egy bázissal végzett kezelés útján különítjük el. A sötét vízben szuszpendáljuk, a kapott szuszpenzió pH-értékét 8 és 10 közé beállítjuk, majd a szuszpenziót nátrium-kloriddal telítjük és ezután folyamatosan diklórmetánnal extraháljuk. Alternatív módon a sötét víz és egy alkohol elegyében oldjuk, majd a kapott oldatot erősen bázikus ioncserélő gyantán átbochtatjuk. Mindkét esetben a kapott extraktumot vagy eluátumot bepároljuk, D-3-(fenil-amino)-1,3-propándiolt kapva. Ezt a terméket azután dietil-karbonáttal (más karbonátok, például dimetil-karbonát vagy difenil-karbonát is használható) reagáltatjuk egy poláris oldószerben, például 1,2-dimetoxi-etánban, katalizátorként kálium-karbonátot és nátrium-metilátot használva. A terméket úgy különítjük el, hogy az oldószert elpárologtatjuk, a maradékot vízzel és kismennyiségű ecetsavval hígítjuk, majd a kívánt csapadékot kiszűrés után vízzel mossuk. A termék 95%-os etanolból vagy acetónitrilből végzett átkristályosítás útján tisztítható. Ha ebben az eljárásban D-mandulasavat használunk, akkor D-(5-hidroxi-metil)-3-fenil-2-oxazolidinont állíthatunk elő.

Egy további módszer a találmány szerinti optikailag aktív vegyületek előállítására abban áll, hogy a K reakcióvázlat szerinti reagáltatássorozat első műveletét optikailag aktív glicidinnel, előnyösen R-glicidinnel hajtjuk végre, közvetlenül az optikailag aktív bázist kapva.

A (IIa) képletű L-5-(hidroxi-metil)-3-fenil-2-oxazolidinon előállítható a Takano, S., Goto, E., Hiram, M. és Ogasawara által a *Heterocycles*, 16, 381 (1981) szakirodalmi helyen ismertetett módon (R)-(+)-O₁-benzil-glicerinnél is, ezt tozilezve p-toluol-szulfonil-kloriddal piridinben, majd az így kapott (VIII) képletű S-tozilesztert az N-fenil-4-metil-benzolszulfonamid káliumsójával reagáltatva egy dipoláris aprotikus oldószerben, például dimetil-formamidban. Az így kapott (IX) képletű terméket nátrium-naftalinát-anionnal reagáltatjuk, majd a kapott (X) képletű terméket dietil-karbonáttal vagy egy más szénsav-észterrel reagáltatjuk katalitikus mennyiségű nátrium-metilát jelenlétében, az előállítani kívánt (IIa) képletű L-izomert kapva. Ezt a reagáltatássorozatot az L reakcióvázlatban mutatjuk be.

A találmányt közelebbről a következő kiviteli példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

4-[5-(Hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid [(I) általános képletű vegyület, R_1 = aminocsoport és R_2 = hidrogénatom]

Nitrogénatmoszférában keverés és melegítés közben 247,3 g (1,00 mól) N-fenil-4-metil-benzolszulfonamid és 20 g 1,4-diaza-biciklo[2.2.2]oktán (a továbbiakban rövidítve: DABCO) 950 ml dimetil-formamiddal (a továbbiakban rövidítve: DMF) képzett oldatához 2 óra leforgása alatt hozzáadjuk 70 ml frissen desztillált glicidin 70 ml DMF-dal készült oldatát, majd az adagolás befejezését követően a reakcióelegyet melegítést 1 óra és 40 percen át folytatjuk. Ezután 1 óra leforgása alatt további 35 ml glicidin 35 ml DMF-dal készült oldatát adagoljuk, majd a melegítést 5,5 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet ezt követően kismennyiségű jég jelenlétében 4 liter hideg vízbe öntjük, majd a kristályosodott N-(2,3-dihidroxi-propil)-4-metil-N-fenil-benzolszulfonamidot kiszűrjük és hideg vízzel alaposan átmoszuk. Így ebből a 91–94 °C olvadáspontú termékéből 348 g-ot kapunk. Ezt az anyagot azután 700 ml toluolból átkristályosítjuk, 312 g mennyiségben 108,5–109,5 °C olvadáspontú anyagot kapva.

Nitrogénatmoszférában keverés közben 600 g naftalin 1,8 liter 1,2-dimetoxi-etánnal készült, 20 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten tartott oldatához 250 g 40%-os ásványolajos nátrium-diszperziót adunk, majd az adagolás befejezését követően az így kapott keveréket még 20 percen át keverjük és ezután poradagoló tölcseren keresztül 305 g N-(2,3-dihidroxi-propil)-4-metil-N-fenil-benzolszulfonamidot adunk hozzá, miközben hőmérsékletét 35 °C alatt tartjuk. Miután a szilárd anyag teljes mennyiségét beadagoltuk, a reakcióelegyet még 1 órán át keverjük, majd vizet adunk hozzá, míg színe sötétzöldből vagy feketéből sárgává változik. Ezt követően olyan mennyiségű koncentrált sósavoldatot adunk hozzá, hogy erősen savassá váljon. A reakcióelegyet ezután kétszer toluollal, majd háromszor hexánnal extraháljuk, az utóbbi nyomainak eltávolítása céljából nitrogéngázzal átfúvatjuk, nátrium-kloriddal telítjük és tömény ammónium-hidroxid-oldattal megflúgosítjuk. A reakcióelegyet ezután diklór-metánnal extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes kálium-klorid fölött szárítjuk és a diklór-metánt elpárologtatjuk, halványsárga olaj formájában 132,3 g 3-(fenil-amino)-1,2-propándiolt kapva.

Nitrogénatmoszférában 83,6 g (0,5 mól) 3-(fenil-amino)-1,2-propándiol, 250 ml 1,2-dimetoxi-etán és 61 ml dietil-karbonát keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, a forralás közben közel 0,15 g szilárd nátrium-metilátot beadagolva és a forralás időtartamát közel 2,5 órára beállítva. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtjük, vízzel keverjük és szűrjük, 41,1 g mennyiségben a 122–124 °C olvadáspontú 5-(hidroxi-metil)-3-fenil-2-oxazolidinont kapva. Ezt az anyagmennyiséget 100 ml abszolút etanolból átkristályosítjuk, 38,0 g 125,5–126 °C olvadáspontú terméket kapva. A vízes szűrletből betöményítéssel és etanolból végzett átkristályosítással további 25,3 g 124,5–125 °C olvadáspontú termék különíthető el.

Nitrogénatmoszférában 25,3 g 5-(hidroxi-metil)-3-fenil-2-oxazolidinon és 100 g trifluor-ecetsavanhidrid keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk. A forralás befejeztekor a szilárd anyag teljes mennyisége oldatba megy. Az oldatot azután csökkentett nyomáson bepároljuk, 41 g mennyiségben olyan olajat kapva, amely állás közben kristályosodik. Ezt a köztterméket további tisztítás nélkül felhasználjuk.

Nitrogénatmoszférában, egy alkalmas reakció-edényben, keverés közben 250 ml klórszulfonsavhoz 15 perc leforgása alatt hozzáadjuk az előző lépésben kapott köztterméket. Az adagolás során a reakcióelegyet nem hűtjük, így hőmérséklete 30–40 °C-ra áll be. A szilárd anyag hőfejlődés és hidrogén-klorid fejlődése közben oldódik. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 óra és 20 percen át keverjük, majd jégre öntjük. A termékként képződő D,L-4-[5-(trifluor-acetoxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonil-klorid kikristályosodik, így kiszűrjük, hideg vízzel alaposan átmoszuk és nitrogéngáz-áramban szárítjuk. Ezt a köztterméket ezután tetrahidrofuránban feloldjuk, majd a kapott oldathoz keverés közben jeges fürdővel végzett hűtés közben 18 ml tömény ammónium-hidroxid-oldatot adunk, az adagolás során a reakcióelegy hőmérsékletét 20–25 °C-on tartva. Bepárlás és szűrés után 24 g mennyiségben a 154–156 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk. Ezt azután acetonitrilből átkristályosítjuk, 15,8 g mennyiségben 167–168 °C olvadáspontú terméket kapva.

2. példa

L-4-[5-(Hidroxi-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid [(I) általános képletű vegyület, R_1 = aminocsoport és R_2 = hidrogénatom]

Keverés közben 40,4 g (0,169 mól) L-3-[4-(metil-tio)-fenil]-5-(hidroxi-metil)-2-oxazolidinon 500 ml abszolút etanolal készült oldatához 300 g Raney-nikkelt adunk, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk. A reakcióelegyből vett minta NMR-spektruma azt mutatja, hogy a metil-tiocsoportot sikerült eltávolítani. A reakcióelegyet ezután szűrjük, majd a szűrletet ismételt forrásban tartott etanolal extraháljuk. Az egyesített etanolos extraktumot bepároljuk, 32,5 g mennyiségben 134–136 °C olvadáspontú L-5-(hidroxi-metil)-3-fenil-2-oxazolidinont kapva. Ezt a köztterméket azután 115 ml abszolút etanolból átkristályosítjuk, 32,5 g mennyiségben 138–139,5 °C olvadáspontú fehér kristályokat kapva. 106 ml abszolút etanolból végzett ismételt átkristályosítás 28,9 g 139–140 °C olvadáspontú terméket ad.

28,7 g (0,148 mól) L-5-(hidroxi-metil)-3-fenil-2-oxazolidinon 100 ml trifluor-ecetsavanhidriddel készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával addig forraljuk, míg a szilárd anyag feloldódik. Az oldatot ezután csökkentett nyomáson bepároljuk majd a kapott olajat hozzáadjuk 200 ml klórszulfonsavhoz, az adagolás során kapott reakcióelegy hőmérsékletét 30 °C alatt tartva. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,25 órán át keverjük,

majd jégre öntjük. A terméként kikristályosodó L-4-[5-(trifluor-acetoxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonil-kloridot kiszűrjük, majd vízzel mossuk és hozzáadjuk 60 ml tömény ammónium-hidroxid-oldat és 300 ml tetrahidrofuran elegyéhez, a képződő reakcióelegy hőmérsékletét -10°C és 0°C között tartva. Az adagolás befejezését követően a reakcióelegyet 15 percen át 0°C -on, majd további 30 percen át külső hűtés nélkül keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk a tetrahidrofuran eltávolítása céljából, majd a maradékot vízzel hígítjuk. Az ekkor kivált terméket kiszűrése után vízzel mossuk, 32,1 g mennyiségben a $182\text{--}184^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú (158°C -nál kristályforma-változás észlelhető) cím szerinti vegyületet kapva. Acetonitrilből végzett átkristályosítás $25,5\text{ g}$ $184,5\text{--}185^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú terméket ad.

3. példa

D,L-N,N-Dimetil- és D,L-N-metil-4-[5-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid [(I) általános képletű vegyületek, R_1 = dimetil-amino- vagy metil-aminocsoport és R_5 = hidrogénatom]

60°C -on keverés közben $2,72\text{ g}$ ($0,01\text{ mol}$) D,L-4-[5-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid 50 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült, 5 g vízmentes kálium-karbonátot tartalmazó oldatához hozzáadjuk $0,62\text{ ml}$ jód-metán 10 ml dimetil-formamiddal készült oldatát. Az adagolás befejezését követően a reakcióelegyet 60°C -on tartjuk 1 órán át, majd csökkentett nyomáson a dimetil-formamidot lehajtjuk. A $3,7\text{ g}$ maradékot dimetil-szulfoxiddal felvesszük, majd a kapott oldatot szilikagélén kromatografáljuk, korai frakcióként $0,65\text{ g}$ $174\text{--}176^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú D,L-N,N-dimetil-4-[5-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamidot kapva. Egy későbbi frakcióból $1,05\text{ g}$ mennyiségben $164\text{--}166^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú D,L-N-metil-4-[5-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid különíthető el.

4. példa

D,L-4-[5-(Hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonil-azid [(I) általános képletű vegyület, R_1 = azidocsoport és R_5 = hidrogénatom]

200 ml analitikai tisztaságú acetonehoz 10 g nátrium-azid 20 ml vízzel készült oldatát adjuk, majd a kapott elegyet -5°C -ra hűtjük. Ezután az elegyhez 19 g , az 1. példában ismertetett módon előállítható D,L-4-[5-(trifluor-acetoxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonil-kloridot adunk, az adagolás során a reakcióelegy hőmérsékletét 0°C alatt tartva. Ezt követően a reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd egy éjszakán át állni hagyjuk. Ezt követően az acetont csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékhoz vizet adunk és a terméket kiszűrjük, majd vízzel mossuk, $12,8\text{ g}$ mennyiségben $108\text{--}110^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú anyagot kapva. Ezt azután 250 ml acetonitrilrel 25°C -on keverjük, majd a kapott oldatot szűrjük a kismennyiségű oldhatatlan rész el-

távolítása céljából. Az oldatot bepároljuk, majd a kivált kristályos anyagot kiszűrjük és etil-acetátból átkristályosítjuk. Így $6,0\text{ g}$ mennyiségben a $112\text{--}113^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

5. példa

L-4-[5-(Hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonil-azid [(I) általános képletű vegyület, R_1 = azidocsoport, R_5 = hidrogénatom]

100 ml analitikai tisztaságú acetonehoz hozzáadjuk 5 g nátrium-azid 10 ml vízzel készült oldatát, majd a kapott elegyet -5°C -ra hűtjük. Az elegyhez ezután hozzáadunk 7 g , a 2. példában ismertetett módon előállított L-4-[5-(trifluor-acetoxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonil-kloridot, az adagolás során a reakcióelegy hőmérsékletét -5°C és 0°C között tartva. A kapott elegyet 0°C -on 1 órán át keverjük, majd egy éjszakán át állni hagyjuk és az acetont csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékhoz vizet adunk, majd a kivált csapadékot kiszűrjük és vízzel mossuk. Így $4,8\text{ g}$ mennyiségben $136\text{--}138^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú anyagot kapunk. Ezt azután etil-acetátból átkristályosítjuk, 4 g mennyiségben a $137\text{--}138^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapva.

6. példa

L-4-[5-(Hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-N-metil-benzolszulfonamid [(I) általános képletű vegyület, R_1 = metil-aminocsoport és R_5 = hidrogénatom]

Keverés közben 10 ml metil-amin 200 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához $6,3\text{ g}$ L-4-[5-(trifluor-acetoxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonil-kloridot adunk, az adagolás során a kapott reakcióelegy hőmérsékletét -10°C vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten tartva. Az adagolás befejezését követően a reakcióelegyet egy éjszakán át tartó keverés közben szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk. A tetrahidrofuran csökkentett nyomáson végzett eltávolítását követően a maradékhoz vizet adunk, majd a kivált fehér színű csapadékot kiszűrjük és vízzel mossuk, $4,41\text{ g}$ mennyiségben $137\text{--}142^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú terméket kapva. Ezt azután acetonitrilből átkristályosítva a $137\text{--}138^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk $3,38\text{ g}$ mennyiségben.

7. példa

A 6. példában ismertetett módon járunk el, de metil-amin helyett 4 ml n-butil-amint használunk. Így az L-4-[5-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-N-(n-butil)-benzolszulfonamid, azaz olyan (I) általános képletű vegyület állítható elő, amelynek képletében R_1 jelentése n-butil-amino-csoport és R_5 hidrogénatomot jelent.

8. példa

A 6. példában ismertetett módon járunk el, de metil-amin helyett di-n-butil-amint használunk. Így az L-N,N-di-(n-butil)-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid, azaz olyan (I) általános képletű vegyület állítható elő, amelynek képletében R_1 jelentése di-(n-butil)-aminocsoport és R_5 hidrogénatomot jelent.

9. példa

L-4-[5-(Hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-N-ciklopropil-benzolszulfonamid [(I) általános képletű vegyület, R_1 = ciklopropil-aminocsoport és R_5 = hidrogénatom]

6 ml ciklopropil-amin 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát jeges fürdőben keverjük, hőmérsékletét 30 °C-on tartva, miközben hozzáadunk 9,3 g, a 2. példában ismertetett módon előállított L-4-[5-(trifluor-acetoxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonil-kloridot. A adagolás befejezését követően a reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd a tetrahidrofuránt csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot vízzel hígítjuk, majd hig sósav-oldattal megsavanyítjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, majd vízzel mossuk és szárítjuk. Így 7,06 g mennyiségben a 129–147 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk. 30 ml acetonitrilből végzett átkristályosítás után 2,0 g mennyiségben 161,8–163,4 °C olvadáspontú terméket kapunk.

10. példa

L-4-[5-(Hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-N-metoxi-benzolszulfonamid [(I) általános képletű vegyület, R_1 = metoxi-aminocsoport, R_5 = hidrogénatom]

Keverés közben 3 ml metoxi-amin (0-metil-hidroxi-amin) 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához –5 °C és –10 °C közötti hőmérsékleten 15 perc leforgása alatt hozzáadjuk 4,4 g, a 2. példában ismertetett módon előállított L-4-[5-(trifluor-acetoxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonil-klorid 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. Fehér csapadék válik ki. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk, majd szűrjük és bepároljuk, szintelen gyantát kapva 4,5 g mennyiségben. Ezt azután a Water Co. amerikai egyesült államokbeli cég Prep-500 gyantáján nagy-nyomású folyadékkromatográfiának vetjük alá, eluálószerként 45 térfogat% acetonitrilből és 55 térfogat% diklór-metánból álló elegyet használva. Az ötödik frakciót bepárlása után (1,8 g) etil-acetátból kristályosítjuk, 1,04 g mennyiségben a 129,6–131,5 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapva. Ezt azután 13 ml etil-acetátban forraljuk, majd lehűtjük és szűrjük, 0,73 g mennyiségben 130–132,5 °C olvadáspontú anyagot kapva.

11. példa

D,L-N,N-Diklór-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid [(I) általános képletű vegyület, R_1 = diklór-aminocsoport és R_5 = hidrogénatom]

Keverés közben jeges fürdőben 2 g D,L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid 10 ml víz és 50 ml diklór-metán elegyével készült keverékéhez 27 ml 5,25%-os nátrium-hipoklorit-oldatot adunk. A szilárd anyag teljes mennyisége oldódik, majd csapadék képződik. A reakcióelegyet ezután szűrjük, majd szárítjuk és bepároljuk, 1,54 g mennyiségben a 121,5–123 °C olvadáspontú (bomlik) cím szerinti vegyületet kapva. További 1,24 g oldhatatlan csapadék különíthető el, amelynek infravörös spektruma megegyezik az először kapott termékével.

12. példa

L-N,N-Diklór-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid [(I) általános képletű vegyület, R_1 = diklór-aminocsoport és R_5 = hidrogénatom]

Keverés közben jeges fürdőben 1,0 g L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid 1 ml vízzel készült szuszpenziójához 13,5 ml 5,25%-os nátrium-hipoklorit-oldatot adunk, majd az így kapott oldatot ecetsavval gyengén megsavanyítjuk és a kivált fehér kristályokat kiszűrjük. Így 1,24 g mennyiségben a 124,5–125,5 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

13. példa

D,L-N-Klór-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid-nátriumsó [(I) általános képletű vegyület, R_1 = —NCINa és R_5 = hidrogénatom]

Jeges fürdőn keverés közben 2,0 g D,L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid 10 ml vízzel készült szuszpenziójához 13,5 ml 5,25%-os nátrium-hipoklorit-oldatot adunk. A szilárd anyag oldódik, majd kristályok válnak ki. Ezeket kiszűrjük, majd kismennyiségű hideg vízzel mossuk és szárítjuk. Így 1,97 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amely hevítés hatására 138 °C fölött elbomlik.

14. példa

L-N-Klór-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid-nátriumsó

Jeges fürdőn keverés közben 1 g L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid 1 ml vízzel készült szuszpenziójához 6,5 ml 5,25%-os nátrium-hipoklorit-oldatot adunk. A szilárd anyag feloldódik, majd fehér csapadék kristályosodik ki. A terméket kiszűrjük majd egyszer kis mennyiségű hideg vízzel mossuk. Így 1,15 g mennyiségben a 165–167 °C (bomlik) olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

15. példa

D,L-N-[4-[5-(Hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-fenil-szulfonil]-S,S-dimetil-szulfonimin [(I) általános képletű vegyület, $R_1 = -N=S(CH_3)_2$ és $R_5 =$ hidrogénatom]

Keverés közben 2,0 g D,L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid 10 ml vízzel készült szuszpenziójához 11,5 ml 5,25%-os nátrium-hipoklorit-oldatot adunk. A kiindulási szilárd anyag csaknem teljes mennyisége oldódik. A kapott oldatot ezután szűrjük, majd a szűrlethez először 25 ml etanolt és ezután 10 ml dimetil-szulfidot adunk. Az így kapott reakcióelegyet 30 percen át intenzíven keverjük, majd bepároljuk, szintelen üveges csapadékot kapva. Ezt azután acetonitrilben oldjuk, majd a Waters cég Prep-500 gyantáján nagynyomású folyadékkromatográfiának vetjük alá. Így 1,74 g mennyiségben a tiszta cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 162,5–164,5 °C (kristályátalakulás észlelhető 136 °C-nál).

16. példa

D,L-3-[4-(Hidrazino-szulfonil)-fenil]-5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin [(I) általános képletű vegyület, $R_1 =$ hidrazinocsoport és $R_5 =$ hidrogénatom]

6 ml hidrazin-hidrát 300 ml tetrahidrofuránnal készült, -10 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten tartott oldatához 30 g D,L-4-[5-(trifluor-acetoxi-metil)-2-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonil-kloridot adunk, majd az így kapott reakcióelegyet 30 percen át keverjük és ezután szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk. A tetrahidrofuránt ezt követően nitrogénáramban elpárologtatjuk, majd a maradékot vízzel hígítjuk és szűrjük. Így 11,81 g mennyiségben 172–174 °C olvadáspontú (bomlik) terméket kapunk. Ezt azután úgy tisztítjuk, hogy 30 ml dimetil-szulfidban oldjuk, majd a kapott oldatot szűrjük és metanollal hígítjuk. Ekkor 8,8 g mennyiségben 173 °C olvadáspontú (bomlik) termék válik ki.

17. példa

D,L-4-[5-(Acetoxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid [(I) általános képletű vegyület, $R_1 =$ aminocsoport és $R_5 =$ acetilcsoport] (oltalmi igényen kívüli eljárás)

19,3 g (0,10 mól) D,L-5-(hidroxi-metil)-3-fenil-2-oxazolidinon, 50 ml acetonitril, 11 ml ecetsavanhidrid és 0,1 g 4-(dimetil-amino)-piridin keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 30 percen át forraljuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, olyan nyers olajat kapva, amely infravörös spektroszkópiai és magmágneses rezonanciaspektroszkópiai vizsgálata szerint D,L-5-(hidroxi-metil)-3-fenil-2-oxo-oxazolidinon-acetátot tartalmaz.

Az olajat hozzáadjuk 130 ml klórszulfonsavhoz, majd a kapott keveréket szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük és ezután 3 liter jégre öntjük. A visszamaradó olajat metilén-kloriddal extraháljuk, majd az így kapott extraktumot vízmentes

nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Az ekkor kapott 10,9 g mennyiségű olajat hozzáadjuk 300 ml tetrahidrofurán és 60 ml tömény ammónium-hidroxid-oldat -10 °C és 0 °C közötti hőmérsékletre hűtött elegyéhez. Ezt követően csökkentett nyomáson a tetrahidrofuránt ledesztilláljuk, majd a maradékot vízzel hígítjuk és a kivált csapadékot kiszűrjük, 8,6 g mennyiségben 196,5–197 °C olvadáspontú terméket kapunk. Acetonitrilből végzett átkristályosítás után 6,3 g mennyiségben a 199–200 °C cím szerinti vegyületet kapjuk.

18. példa

L-5-(Hidroxi-metil)-3-fenil-2-oxazolidinon

A. rész

Takano, S., Goto, E., Hiram, M. és Ogasawara által a Heterocycles, 16. 381 (1981) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel 48 g (0,263 mól) (R)-(+)-O₁-benzil-glicerint állítunk elő, majd az ugyancsak ezen a szakirodalmi helyen ismertetett módon ezt a vegyületet tozilezzük, 57,8 g mennyiségben szintelen olajat kapva.

Keverés közben 37,1 g (0,15 mól) N-fenil-4-metil-benzolszulfonamid 150 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatához 17 g kálium-terc-butilátot, majd az előző bekezdésben ismertetett módon előállított tozilatból 55 g-ot adunk. Az így kapott reakcióelegyet 95–100 °C-on 15 órán át melegítjük, majd jég és víz elegyére öntjük és a kapott vizes elegyet dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, 57,1 g mennyiségű terméket kapva. Szilikagélen végzett vékonyréteggromatográfiás vizsgálata három komponenst és némi kiindulási szulfonanilidet mutat ki. Az 57,1 g-nyi terméket ezután feloldjuk 1,5 liter dietil-éterben, majd a kapott oldatot 100 ml 25%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal keverjük és ezután Celite márkanevű szűrési segédanyagból készült szűrőágyon átszűrjük. A szűrletből a dietil-étert elpárologtatva 32,7 g mennyiségben olajat kapunk. Ezt azután szilikagél oszlopokon kromatografáljuk, eluálószerként kétszer egymás után 90 térfogat% toluolból és 10 térfogat% etil-acetátból álló elegyet használva. Így 17,02 g mennyiségben 88–89 °C olvadáspontú szilárd terméket kapunk, ami nem más, mint a 4-metil-N-fenil-N-[2-hidroxi-3-(fenil-metoxi)-propil]-benzolszulfonamid.

Nitrogénatmoszférában keverés közben 16,5 g (0,049 mól) 4-metil-N-fenil-N-[2-hidroxi-3-(fenil-metoxi)-propil]-benzolszulfonamid 100 ml vízmentes 1,2-dimetoxi-etánnal készült oldatához hozzáadjuk olyan nátrium-naftalinát-anion-oldatot, amelyet nitrogénatmoszférában készítettünk el úgy, hogy 40 g naftalin 100 ml vízmentes 1,2-dimetoxi-etánnal készült oldatához 20 ml 40%-os ásványolajos fémnátrium-diszperziót adunk, az adagolás során a keverék hőmérsékletét 25 °C és 40 °C között tartva. Az említett oldat adagolását addig folytatjuk, míg a reakcióelegy elsötétedik és színe

sötétzöld és fekete közötti nem lesz. Az adagolás befejezésére a reakcióelegyet 40 °C-ra melegedni hagyjuk. 20 percen át tartó keverést követően a reakcióelegyhez 20 ml vizet, majd 125 ml 20%-os kénsavoldatot adunk, a savanyítás során a reakcióelegy hőmérsékletét 30 °C és 40 °C között tartva. Ezt követően az 1,2-dimetoxi-etánt vákuumdesztillálással eltávolítjuk, majd a vizes maradékot hat-szor toluollal, ezután pedig kétszer metilén-kloriddal extraháljuk és az utóbbi nyomainak eltávolítására nitrogéngázzal átfűvátjuk. Ezt követően a maradékot nátrium-kloriddal telítjük, majd ötször metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített extraktumot vízmentes kálium-karbonát fölött szárítjuk, majd szűrjük és bepároljuk, 6,0 g mennyiségben szintelen olajat kapva. Ez a termék a D-3-(fenil-amino)-1,2-propándiol.

6,0 g (0,036 mól) D-3-(fenil-amino)-1,2-propándiol, 10 ml 1,2-dimetoxi-etán és 5 ml dietil-karbonát elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával felforraltjuk, majd a forrásban lévő oldathoz 0,1 g nátrium-metilátot adunk. 10 perc elteltével szilárd anyag válik ki. Ekkor további 5 ml 1,2-dimetoxi-etánt adagolunk és a reakcióelegy visszafolyató hűtő alkalmazásával történő forralását 30 percen át folytatjuk. Ezután a reakcióelegyhez 1 ml ecetsavat adunk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, 7,2 g szilárd anyagot kapva. Ezt azután forró acetonnitrillel extraháljuk, majd az acetonnitrilt a kapott extraktumból lehajtjuk. Így 1,8 g mennyiségben a 136,5–138 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk. A termék optikai forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -67,1^\circ$ ($c = 1\%$, acetonnitril).

B. rész

Nitrogénatmoszférában keverés közben 1820 ml anilint 80–85 °C-ra melegítjük, majd hozzáadunk lassan 265 ml frissen desztillált glicidint olyan tempóban, hogy hőmérséklete 85–90 °C maradjon. Az első 40–100 ml glicidin beadagolását követően a külső hőforrást eltávolítjuk, majd a reakcióhőmérsékletet az adagolási sebességgel és szükség szerű hűtéssel szabályozzuk. Az adagolás befejezését követően a reakcióelegyet külső hőforrás segítségével még 2 órán át 80–90 °C-on tartjuk. A terméket a D,L-3-(fenil-amino)-1,3-propándiol rövid oszlopon 4,0–4,5 mmHg nyomáson desztilláljuk az anilin eltávolítása céljából, amely 50–55 °C-on desztillál át (1,5 liter különíthető el). A termék 0,05 mmHg nyomáson 132–135 °C-on desztillál át, 588 g szintelen viszkozus olaj különíthető el.

Keverés közben 1201 g (7,18 mól) D,L-3-(fenil-amino)-1,3-propándiol 1,9 liter kloroformmal készült oldatához 600,1 g (3,95 mól) L-mandulasavat adunk, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazása közben felforraltjuk a szilárd anyag oldása céljából. Ezután a reakcióelegyet lassan hűlni hagyjuk, amikor kristályok formájában só válik ki. A szobahőmérséklet elérését követően a kivált szilárd anyagot kiszűrjük, majd kloroformmal háromszor mossuk. Szárítás után 868 g mennyiségben 86–87 °C olvadáspontú D-3-(fenil-amino)-1,2-propándiol-L-mandulasavsót kapunk.

Ezt azután visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 2,8 liter kloroformból átkristályosítjuk, lassú hűtéssel, szűrővel és a kiszűrt csapadék kloroformmal végzett háromszoros mosásával. Így 754 g mennyiségben 87–88 °C olvadáspontú anyagot kapunk.

Jeges fürdőben keverés közben 845 g D-3-(fenil-amino)-1,2-propándiol-L-mandulasavó 300 ml vízzel készült szuszpenziójához 108 g nátrium-hidroxid 300 ml vízzel készült, lehűtött oldatát adjuk. Az így kapott reakcióelegyet nátrium-kloriddal telítjük, majd diklór-metánnal folyamatosan extraháljuk. Az extraktumot vákuumban bepároljuk, 446,9 g mennyiségben szintelen olaj alakjában D-3-(fenil-amino)-1,2-propándiol-t kapva. A termék optikai forgatóképessége $[\alpha]^{23} = +21^\circ$ ($c = 1\%$, etanol, 200 cm-es csőben mérve).

441,5 g (2,60 mól) D-3-(fenil-amino)-1,2-propándiol, 325 ml dietil-karbonát, 300 ml 1,2-dimetoxi-etán, 40 g kálium-karbonát és 1 g nátrium-metilát keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk, majd további 20 g kálium-karbonátot adunk hozzá. 3,5 óra elteltével további 50 ml dietil-karbonátot adagolunk. A visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralást még 15 órán át folytatjuk. Az ekkor végrehajtott vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat azt mutatja, hogy a reakció teljes. Az oldószer felét vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékhoz 500 ml vizet és 40 ml ecetsavat adunk. A kivált fehér színű csapadékot kiszűrjük, majd vízzel, 70%-os etanollal és dietil-éterrel mossuk. Így 401,7 g mennyiségben a 137,5–138,5 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk. Ezt azután 1 liter 95%-os etanollal kristályosítjuk, 368,1 g mennyiségben 138,6–139,1 °C olvadáspontú terméket kapva. Az utóbbit 700 ml acetonnitrilből átkristályosítva 330,4 g 138,5–139,5 °C olvadáspontú terméket kapunk. Optikai forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -72,0^\circ$ ($c = 1\%$, acetonnitril).

19. példa

D,L-4-[5-(Benzoiloxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid [(I) általános képletű vegyület, $R_1 =$ aminocsoport és $R_5 =$ benzoilcsoport] –8 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten keverés közben 5,0 g (18,3 millimól) D,L-4-[5-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid 50 ml vízmentes piridinnel készült oldatához lassan hozzáadunk 2,34 ml benzoil-kloridot. Kismértékben exoterm reakció figyelhető meg. Az adagolás befejezését követően a reakcióelegyet 25 °C-ra melegítjük, majd a keverést 2 órán át folytatjuk. További 0,2 ml benzoil-kloridot adagolunk, majd a reakcióelegyet egy éjszakán át állni hagyjuk. Ezt követően a reakcióelegyet jégre öntjük, majd a ki-kristályosodott terméket kiszűrjük, vízzel alaposan átmossuk és szárítjuk. Így 6,72 g terméket kapunk. Ezt azután átkristályosítjuk úgy, hogy forró dietil-lenglikol-dimetiléterben oldjuk, a kapott oldatot eredeti térfogatának felére bepároljuk és állni hagyjuk. 3,55 g mennyiségben 233–234 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapunk.

20. példa

D,L-4-[5-(Propioniloxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid [(I) általános képletű vegyület, R_1 = aminocsoport és R_5 = propionilcsoport]

Jeges fürdőben keverés közben 5,0 g (18,3 millimól) D,L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid 50 ml vízmentes piridinnel készült oldatához 1,6 ml propionil-kloridot adunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni és ezután egy éjszakán át állni hagyjuk. Ezt követően a reakcióelegyet 200 ml jeges vízbe öntjük, majd a vizes elegyet hűtés közben sósavval megsavanyítjuk. A kivált kristályos csapadékot kiszűrjük, majd hideg vízzel mossuk. Így 3,6 g mennyiségben a 211–212,5 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk. Ezt azután nitro-metánból át-kristályosítva 3,32 g mennyiségben 212–213,5 °C olvadáspontú terméket kapunk.

21. példa

4-[5-(Hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid és D,L-etán-dikarbonsav alkotó monoészter [(I) általános képletű vegyület, R_1 = aminocsoport és R_5 = 2-karboxi-etil-karbonilcsoport]

Keverés közben 5,0 g (18,3 millimól) D,L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid 50 ml piridin és 2,02 g borostyánkősav-hidrid elegyével készült oldatát 2 órán át 60 °C-on tartjuk, majd a reakcióelegyet 100 ml jéghideg vízbe öntjük és a vizes elegy pH-értékét hűtés közben koncentrált sósavoldattal adagolásával 3-ra beállítjuk. A kapott oldatot ezután nátrium-kloriddal telítjük, majd tetrahidrofuránnal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk, 7,96 g mennyiségű kristályos anyagot kapva. Ezt azután 50 ml vízben keverjük és a vizes keverékhez addig adunk 20%-os vizes kálium-hidrogén-karbonát-oldatot, míg a pH-érték 10-re beáll. Ekkor a terméket kiszűrjük, majd a szűrletet pH 2-ig savanyítjuk sósavval. A terméket kiszűrjük és szárítjuk, 4,8 g mennyiségben 167–170 °C olvadáspontú anyagot kapva.

Ennek a vegyületnek a nátriumsóját úgy állítjuk elő, hogy az előző bekezdésben ismertetett módon kapott anyagból 2,4 g-ot 50 ml vízben szuszpendálunk, majd a szuszpenzióhoz pH 7-ig 1 n nátrium-hidroxid oldatot adunk. Szűrés és vákuumban végzett bepárlás után 2,35 g mennyiségben fehér színű szilárd anyagot kapunk.

A találmány szerinti eljárással előállított, antibakteriális hatású vegyületek szokásos módon adhatók be a szervezetbe, önmagukban vagy ismert gyógyhatású anyagokkal kombinációban. Bár beadhatók önmagukban is, rendszerint olyan gyógyszergyártási hordozó- és/vagy segédanyagokkal alkotott gyógyászati készítmények formájában kerülnek felhasználásra, amelyeket a választott beadási módtól függően az átlagos tudású szakember minden különösebb nehézség nélkül meg tud választani.

Az alkalmazott dózis természetesen számos ismert tényezőtől, így például az adott vegyület farmakodinamikai jellemzőitől, beadásának módjától, a kezelendő egyén korától, egészségi állapotától és testsúlyától, a tünetek jellegétől és mértékétől, az egyidejűleg alkalmazott egyéb kezelés jellegétől, a kezelés gyakoriságától és az elérni kívánt hatástól függően változhat. Általában a napi dózis testsúlykilogrammonként 5 mg és 20 mg között változhat. Általában – ha hatásosabb találmány szerinti vegyületeket alkalmazunk – naponta 5–15 mg, előnyösen 5–7,5 mg hatóanyagot adunk be napi 2–4 alkalommal vagy pedig nyújtott hatású készítmény formájában az elérni kívánt gyógyászati eredmény biztosítása céljából. Ezek a hatóanyagok beadhatók parenterálisan is.

Az internális beadásra alkalmas gyógyászati készítmények egységeként 1–500 mg hatóanyagot tartalmazhatnak. Ezekben a gyógyászati készítményekben a hatóanyag mennyisége a készítmény összsúlyára vonatkoztatva 0,5–95 súly% lehet.

A hatóanyagok beadhatók orálisan szilárd halmazállapotú gyógyászati készítmények, például kapszulák, tabletták vagy porok, illetve folyékony halmazállapotú készítmények, például elixírek, szirupok vagy szuszpenziók formájában. Beadhatók továbbá parenterálisan is steril folyékony készítmények formájában.

A zselatin kapszulák a hatóanyagot és porított hordozóanyagot, például laktózt, szacharózt, manitot, keményítőt, cellulóz-származékokat, magnézium-sztearátot, sztearinsavat stb. tartalmaznak. Sajtoló tabletták gyártásához hasonló hordozóanyagokat alkalmazhatunk. Mind a tabletták, mind a kapszulák elkészíthetők készletetett hatóanyagleadású formában, a hatóanyag több órán át tartó leadásának biztosítása céljából. A sajtoló tabletták be lehetnek vonva cukorbevonattal vagy filmbevonattal az esetleges rossz íz elfedése, továbbá a tablettának a környezet behatásaitól való védelme céljából, vagy pedig enterális bevonattal lehetnek ellátva a tabletták szelektív szétválásának a gasztrointesztinális traktusban való biztosítása céljából.

Az orális beadásra alkalmas folyékony készítmények a készítmény könnyebb szedhetőségének biztosítása céljából színező és ízesítő adalékokat tartalmazhatnak.

A parenterális beadásra alkalmas oldatokhoz hordozóanyagként általában vizet, olajokat, telített nátrium-klorid-oldatot, vizes dextróz-oldatot, glükóz-oldatot és egyéb rokon cukrok oldatait, továbbá glikolokat, például propilén-glikolt vagy polietilén-glikolokat használhatunk. A parenterális beadásra alkalmas oldatok előnyösen a hatóanyagot valamely vízzeloldható sója formájában tartalmazzák, alkalmas stabilizáló ágenssek és – szükséges esetben – pufferoló anyagok mellett. Antioxidánsok, például nátrium-hidrogén-szulfát, nátrium-szulfid vagy aszkorbinsav egyedül vagy kombinációban alkalmas stabilizáló anyagok. Használható továbbá a citromsav és sói, valamint az etiléndiamin-tetraecetsav-nátriumsó is. A parenterális oldatok tartalmazhatnak továbbá konzerválósze-

reket, például benzalkónium-kloridot, metil- és propil-parabént vagy klór-butanolt is.

Az alkalmazható gyógyszergyártási hordozó- és segédanyagokra vonatkozó összefoglaló szakirodalmi publikációként a Martin, E. W. szerkesztésében megjelent „Remington's Pharmaceutical Sciences” c. könyvre utalhatunk.

A következőkben a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek alkalmazásával készíthető különböző gyógyászati készítményekre adunk egy-egy példát.

Kapszula

Nagyszámú kapszula állítható elő úgy, hogy szokásos kétrészes kemény zselatinkapszulák mindegyikébe 75 mg porított hatóanyagot, 150 mg laktózt, 24 mg talkumot és 6 mg magnézium-sztearátot töltünk.

Tabletta

Nagyszámú tablettát állíthatunk elő úgy, hogy a tabletták egyenként 75 mg hatóanyagot, 0,2 mg kolloid szilícium-dioxidot, 5 mg magnézium-sztearátot, 250 mg mikrokristályos cellulózt, 11 mg kukoricakeményítőt és 98,8 mg laktózt tartalmazzanak. A beszedhetőség könnyítése vagy a hatóanyagleadás késleltetése céljából megfelelő bevonatokat alkalmazhatunk.

Injektálható készítmény

Parenterális beadásra alkalmas injektálható készítményt állíthatunk elő úgy, hogy a hatóanyagból 1,5 súly%-ot 10 térfogat% propilén-glikolt tartalmazó vízben oldunk, majd a kapott oldatot nátrium-kloriddal izotóniásra állítjuk be és ezután sterilizáljuk.

Szuszpenzió

Orális beadásra alkalmas vizes szuszpenziót állíthatunk elő úgy, hogy annak 5 millilitere 75 mg finoman eloszlatott hatóanyagot, 200 mg nátriumkarboxi-metil-cellulózt, 5 mg nátrium-benzoátot, 1 g amerikai egyesült államokbeli gyógyszerkönyvi minőségű szorbit-oldatot és 0,025 ml vanillint tartalmazzon.

A kísérleti eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek hatásosak széles körben aerób, adott esetben anaerób vagy csak anaerób bakteriális izolátumokkal – beleértve a béta-laktamáz termelő *Staphylococcus aureus* és *Neisseria gonorrhoea* törzseket, valamint a Gram-negatív *Enterobacteriaceae* és *Pseudomonas aeruginosa* törzseket – szemben. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek antibakteriális hatásspektruma magába foglalja mindazokat az organizmusokat, amelyek a légzőrendszer, a gasztrointesztinális rendszer, a nemi szerveket és a vizeletkiválasztást magába foglaló rendszer, a központi idegrendszer, a vér, az intesztinális folyadékok, a lágy szövetek és a csontozat főbb humán és állatgyógyászati kórokozói.

Az I. táblázatban olyan találmány szerinti vegyületeket sorolunk fel, amelyek in vitro antibakteriális hatást mutatnak. Mueller-Hinton féle táptalajt használva a Conrath, F. B. által a „Handbook of Microtiter Procedures” c., 1972-ben a Dynatech Corporation (Cambridge, Massachusetts állam, Amerikai Egyesült Államok) gondozásában megjelent könyvben ismertetett standard mikrohígítási módszert használunk a 24 órás minimális gátlási koncentrációk (továbbiakban: MIC-értékek) meghatározására a *Staphylococcus epidermidis* és *Escherichia coli* kísérleti törzseken.

I. táblázat

MIC-értékek táptalaj-hígítással in vitro mérve az (I) általános képletű vegyületekkel, ahol $R_1 = H$

R ₁	Kémiai név	Mikrohígítási táptalaj MIC: µg/ml S. epidermidis	
		62,5	62,5
—NH ₂	D,L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid	62,5	62,5
—NH ₂	L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid	31,3	31,3
—N(CH ₃) ₂	D,L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-N,N-dimetil-benzolszulfonamid	50,0	> 200,0
CH ₃ NH	D,L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-N-metil-benzolszulfonamid	50,0	> 200,0
CH ₃ NH	L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-N-metil-benzolszulfonamid	25,0	200,0
—N ₃	D,L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonil-azid	4,2	12,5
—N ₃	L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonil-azid	1,6	9,4

Az L-4-[5-(hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid in vitro antibakteriális spektrumának összefoglalását a II. táblázatban adjuk meg. Agar-agar hígítási módszerrel határozzuk meg a MIC-értékeket 2 Gram-pozitív és 11 Gram-negatív genust reprezentáló, aerób vagy adott esetben anaerób teszt-izolátumon. Ez a módszer ismert, és a következőképpen hajtjuk végre. Mueller-Hinton féle agar-agar-lemezeket készítünk a bakteriális törzsek – kivéve a *Neisseria gonorrhoea* és *Hemophilus sp.* törzseket – érzékenységi vizsgálatára. A lemezek 128 µg/ml és 1,0 g/ml közötti koncentrációban tartalmaznak kísérleti vegyületet. Az utóbbi két organizmust a Difco Laboratories (Detroit, Michigan állam, Amerikai Egyesült Államok) cég által szállított Bacto-Supplement C anyagból 1%-ot tartalmazó GC-agar-agaron vizsgáljuk, az inkubálást 6% szén-dioxidot tartalmazó közegben végezve. Az agar-agar-lemezeket olyan bakteriális oltóanyagból egy oltókacsnyi (0,001 ml) mennyiséggel oldjuk fel, amelynek hígítása olyan mértékű, hogy milliliterenként $5 \cdot 10^6$ telepképző egységet tartalmaz. 35 °C-on végzett 24 órás inkubálást követően a MIC-értéket, mint a makroszkópikus jellegű bakteriális növekedést a legkisebb koncentrációban gátló értéket megállapítjuk.

Anaerób baktériumok esetén az L-4-[5-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid gátló aktivitásának meghatározására a Barry, A. L. által a „The Antimicrobial Susceptibility Test: Principles and Practice” c. könyvben [a könyv a Lea and Febiger kiadó gondozásában Philadelphia-ban (Pennsylvania állam, Amerikai Egyesült Államok) jelent meg] ismertetett agar-agar hígítási módszert használjuk, a kísérleti vegyületeket 32 µg/ml és 0,06 µg/ml közötti koncentrációkban használva.

II. táblázat

L-4-[5-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid in vitro antibakteriális spektruma

Kísérleti organizmus	Izolátumok száma	Átlagos MIC ₁ : µ/ml
<i>Staphylococci sp.</i>	38	22,3
<i>Streptococci sp.</i>	14	7,7
<i>E. coli</i>	86	29,8
<i>Proteus sp.</i>	88	29,1
<i>Providencia sp.</i>	12	41,3
<i>Enterobacter sp.</i>	41	58,5
<i>Salmonella sp.</i>	6	32
<i>Shigella sp.</i>	9	8,0
<i>Serratia sp.</i>	44	≥ 96,0 (32 → 128 tartomány)
<i>Klebsiella sp.</i>	50	39,4
<i>Pseudomonas sp.</i>	79	≥ 116,8 (8 → 128 tartomány)
<i>Neisseria sp.</i>	43	12,3
<i>Haemophilus sp.</i>	4	32
<i>Clostridium sp.</i>	5	16,8
<i>Fusobacterium sp.</i>	4	0,9
<i>Bacteroides sp.</i>	23	≥ 15,13 (4 → 32 tartomány)
<i>Gram-Anaerobic Cocci</i>	7	6,1

MIC₁: agar-agar hígítási módszerrel mért MIC-érték

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek in vivo hatékonyságát a III. táblázatban összefoglalt adatokkal illusztráljuk. Az in vivo hatékonyság meghatározását úgy hajtottuk végre, hogy egereknek intraperitoneálisan a kontrollállatoknál hét napon belül 90–100%-os mortalitást okozó koncentrációra hígított tenyészeteket adunk be. Az *Escherichia coli*, *Proteus sp.* és *Pseudomonas aeruginosa* esetén hígítószerként „triptikáz-soy” táptalajt, míg a *Staphylococcus aureus* esetén 5%-os „hog gastric mucin”-t használunk. A kísérleti vegyületeket 0,25%-os Methocel-oldatban szuszpendálva vagy oldva és orálisan intubálást alkalmazva adjuk be a fertőzéskor és a fertőzés után négy héttel. A mortalitást a kísérletsorozat befejezéséig naponta feljegyezzük és az 50%-os hatásos dózist, azaz az ED₅₀-t a Reed–Muench módszerrel [Reed, L. G. és Muench, H.: „A simple method of estimating fifty percent end points” c. cikkét az American Journal of Hygiene, 27. 493–497 (1938) szakirodalmi helyen] kiszámítjuk.

III. táblázat

Orálisan beadott vegyületek in vivo hatékonysága intraperitoneálisan fertőzött egereknél

1. vegyület

D,L-4-[5-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid

2. vegyület

L-4-[5-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid

3. vegyület

D,L-4-[5-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonil-azid

4. vegyület

L-4-[5-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-N-metil-benzoszulfonil-amid

5. vegyület

L-4-[5-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-N-metil-benzolszulfonamid

40

45

50

55

60

65

R ₁	Vegyület száma	Fertőző baktérium				
		Staphylococcus	Escherichia coli	Proteus mirabilis	Proteus vulgaris	Pseudomonas fluorescens
		ED ₅₀	ED ₅₀	ED ₅₀	ED ₅₀	ED ₅₀
—NH ₂	1	39,1	24,9	N. T. ²	N. T.	N. T.
—NH ₂	2	22,4	13,9	44,3	40,8	67,46
—N ₃	3	25,99	17,89	N. T.	N. T.	N. T.
—N ₃	4	26,4	14,87	N. T.	N. T.	N. T.
—CH ₃ NH	5	15,44	39,72	N. T.	N. T.	N. T.

¹ED₅₀: „mg/kg”-ban kifejezett 50%-os hatásos dózis

²N. T.: nem vizsgált

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az új, optikailag aktív vagy racém (I) általános képletű 4-(oxo-oxazolidinil)-benzolszulfonamidok – a képletben R₁ jelentése —NR₂R₃, —N(OR₂)H, —N₃, —NHNH₂, —NX₂, —NXZ vagy —N=SR₈R₉ általános képletű csoport, melyekben R₂ és R₃ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 3–8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoportot jelent, R₂ 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, R₈ és R₉ egymástól függetlenül 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, X klór- vagy brómatomot jelent, Z jelentése fiziológiailag elfo-

gadható alkálifémkation; R_5 jelentése hidrogénatom vagy amennyiben R_1 $-\text{NH}_2$ csoportot jelent, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ vagy $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ általános képletű csoportot is jelenthet, melyekben R_6 fenil- vagy 1-5 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, és m értéke 2 vagy 3 – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (In) általános képletű vegyületek – a képletben R_1 jelentése $-\text{NHR}_2$, $-\text{N}(\text{OR}_2)\text{H}$, $-\text{N}_3$ vagy $-\text{NHNH}_2$ csoport, melyekben R_2 és R_2' jelentése a tárgyi körben megadott – előállítására valamely (IV) általános képletű vegyületet – a képletben Y jelentése trifluoracetilcsoport – egy $R_2\text{NH}_2$ vagy $\text{H}_2\text{N}(\text{OR}_2)$ általános képletű aminnal – a képletben R_2 és R_2' jelentése a tárgyi körben megadott – vagy egy azidionnal vagy hidrazinnal reagáltatunk,

majd kívánt esetben a kapott R_1 helyén aminocsoportot tartalmazó (In) képletű vegyületet a) egy, előzetesen előállított alkáli-hipohalogenittel vagy pedig egy elemi halogénnal és egy bázissal reagáltatjuk, és egy így kapott (XXXVI) általános képletű vegyületet – a képletben X és Z jelentése a tárgyi körben megadott – kívánt esetben

(i) valamely (Ie) általános képletű vegyület – a képletben X jelentése klór- vagy brómatom – előállítására 4 és 8 közötti pH-értéken további mennyiségű hipohalogenittel reagáltatunk, vagy

(ii) valamely (If) általános képletű vegyület – a képletben R_8 és R_9 jelentése a tárgyi körben megadott – előállítására egy SR_8R_9 általános képletű dialkil-szulfiddal – a képletben R_8 és R_9 jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, vagy kívánt esetben a kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_1 jelentése aminocsoport és R_5 jelentése hidrogénatom,

b) valamely (Ii) általános képletű vegyület – a képletben R_1 aminocsoportot jelent és R_6 jelentése a tárgyi körben megadott – előállítására egy R_6COCl általános képletű savkloriddal vagy $(\text{R}_6\text{CO})_2\text{O}$ általános képletű savanhidriddel – a képletekben R_6 jelentése a korábban megadott – reagáltatjuk, vagy

c) valamely (Ik) általános képletű vegyület – a képletben R_1 jelentése aminocsoport, míg A jelentése $-(\text{CH}_2)_m-$ képletű csoport, ahol m értéke 2 vagy 3 – előállítására valamely (XXXVII) általános képletű anhidriddel – a képletben A jelentése az itt megadott – reagáltatjuk, vagy

d) az R_1 helyén $-\text{NR}_2\text{R}_3$ általános képletű csoportot és R_5 helyén hidrogénatomot hordozó (I)

általános képletű vegyületek – a képletben R_2 és R_3 a korábban megadott, kivéve azt az esetet, amikor mindkettő hidrogén – előállítására az R_1 helyén amino- vagy monoalkil-aminocsoportot hordozó megfelelő terméket alkil-halogeniddel, előnyösen jód-metánnal reagáltatjuk, bázis, előnyösen kálium-karbonát jelenlétében. (Elsőbbsége: 1982. 09. 15.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként ammóniát vagy egy azidiont használunk. (Elsőbbsége: 1981. 12. 04.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás R_5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagot választunk. (Elsőbbsége: 1982. 09. 15.)

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ammóniát használunk. (Elsőbbsége: 1981. 12. 04.)

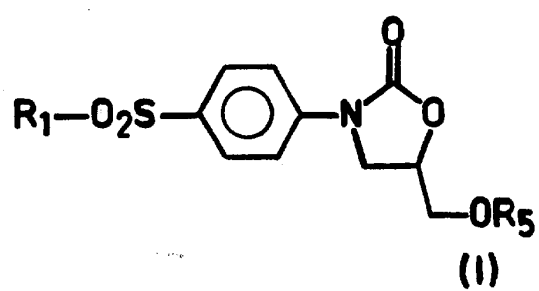
5. A 2. igénypont szerinti eljárás, L-4-[5-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-benzolszulfonamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (IV) általános képletű vegyületet ammóniával reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1981. 12. 04.)

6. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 jelentése $-\text{NR}_2\text{R}_3$, $-\text{N}(\text{OR}_2)\text{H}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NX}_2$, $-\text{NXZ}$ vagy $-\text{N}=\text{SR}_8\text{R}_9$ általános képletű csoport, melyekben R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoportot jelent, R_2' 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, R_8 és R_9 egymástól függetlenül 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, X klór- vagy brómatomot jelent, Z jelentése fiziológiailag elfogadható alkálifémkation; R_5 jelentése hidrogénatom vagy, amennyiben R_1 $-\text{NH}_2$ csoportot jelent, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ vagy $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ általános képletű csoportot is jelenthet, melyekben R_6 fenil- vagy 1-5 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, és m értéke 2 vagy 3 –,

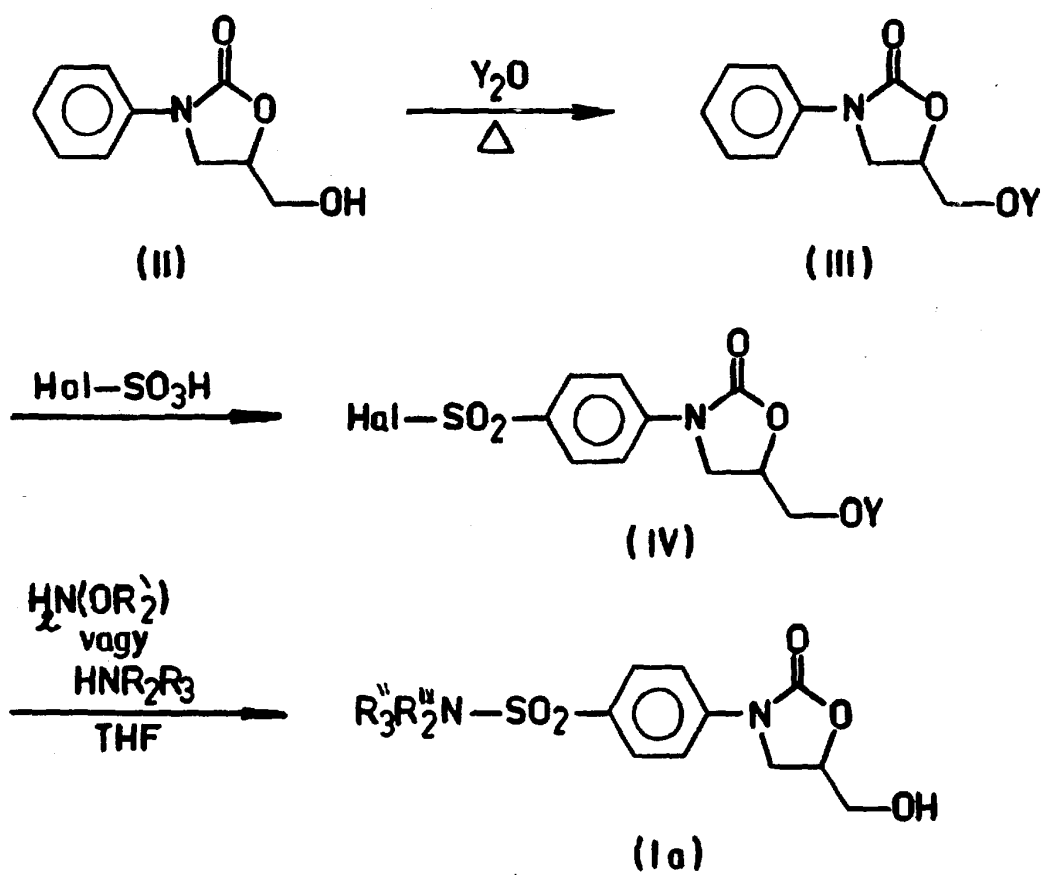
a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1982. 09. 15.)

7. A 6. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként egy, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1981. 12. 04.)

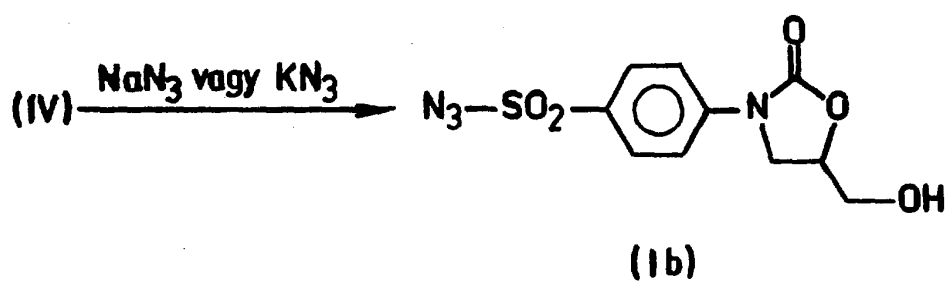
9 db ábra

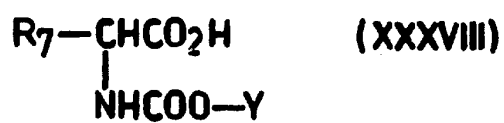
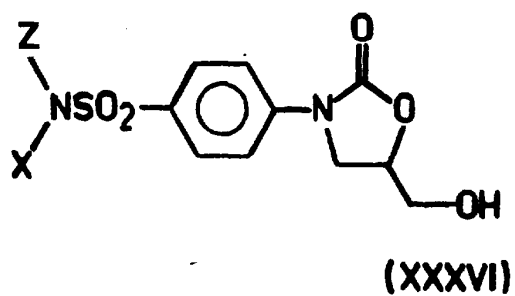


A reakcióvázlat

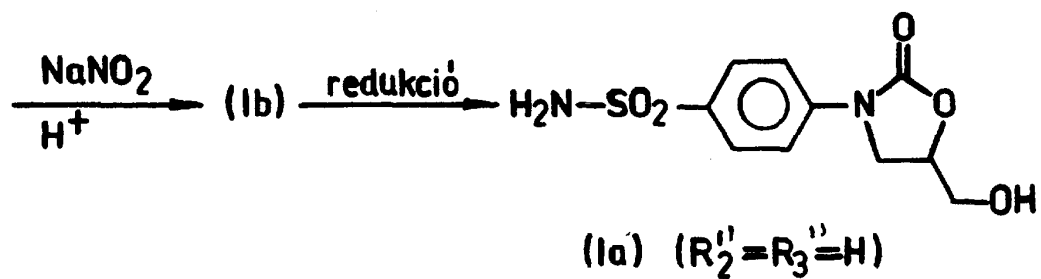
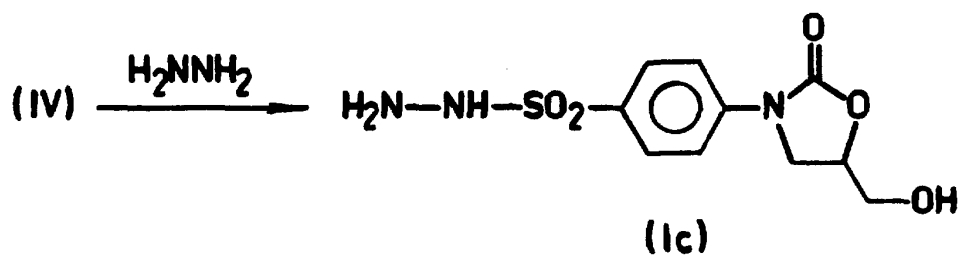


B reakcióvázlat

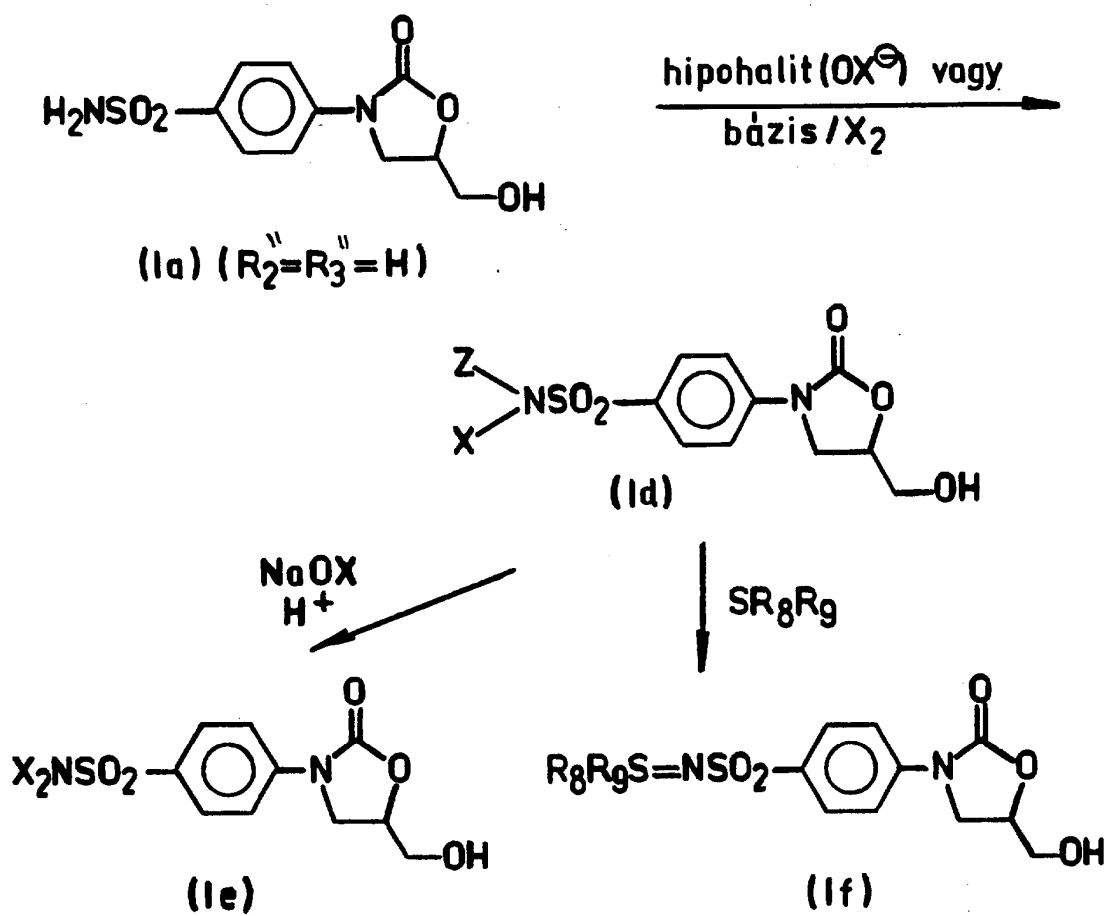


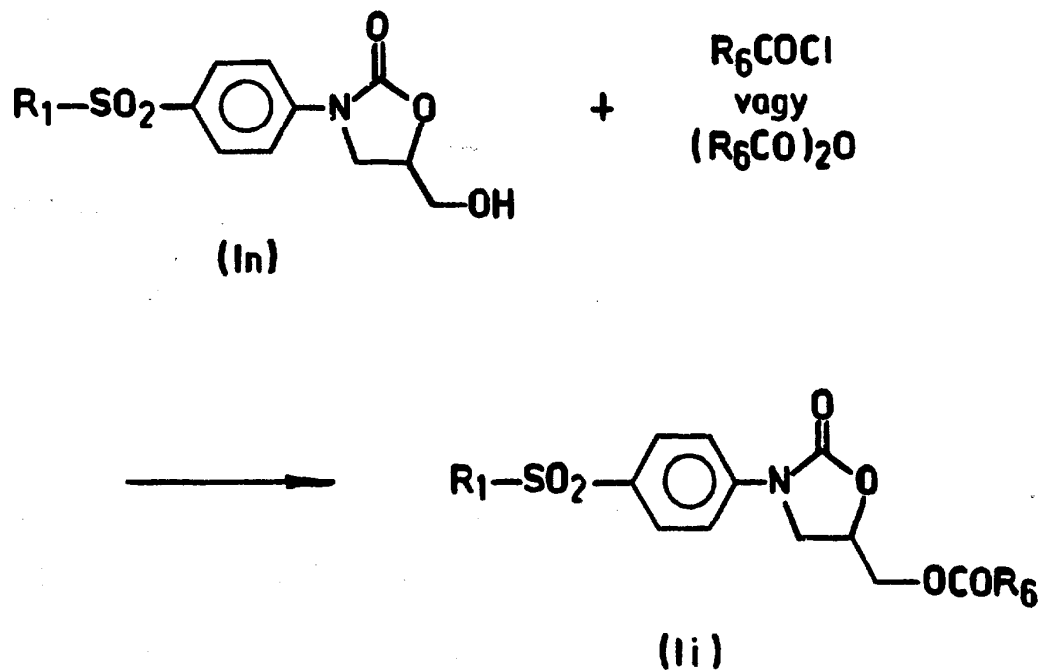


C reakcióvázlat

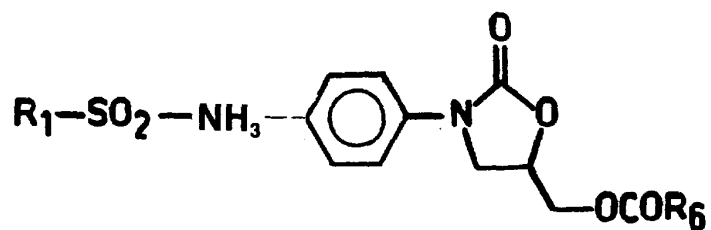
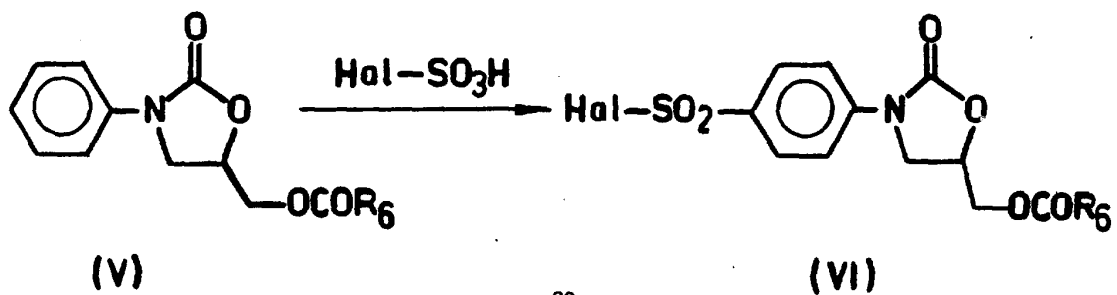


D reakcióvázlat



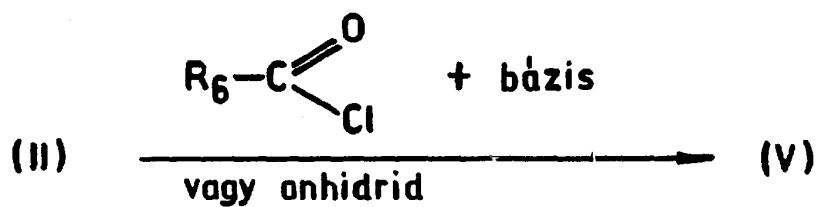
F reakcióvázlat

G reakcióvázlat

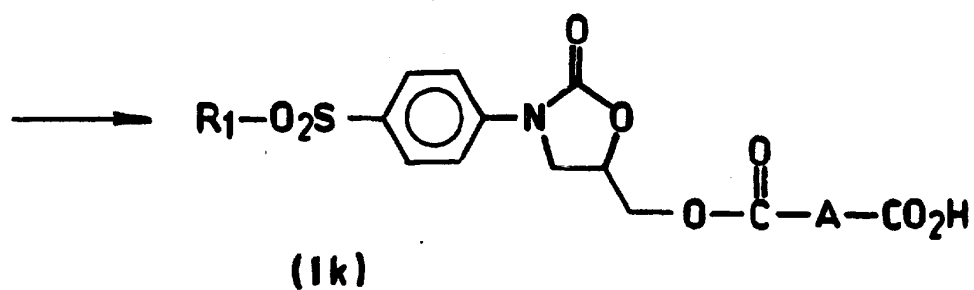
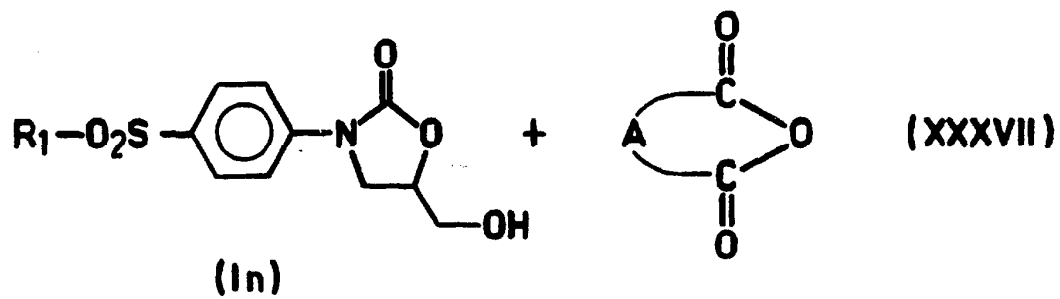


35

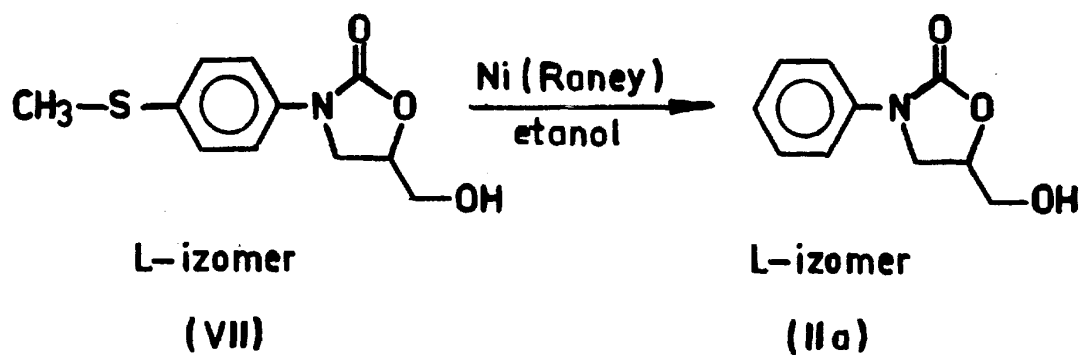
H reakcióvázlat



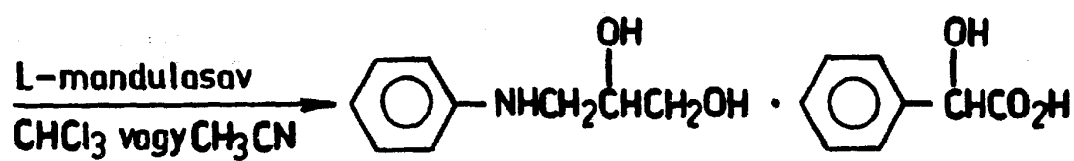
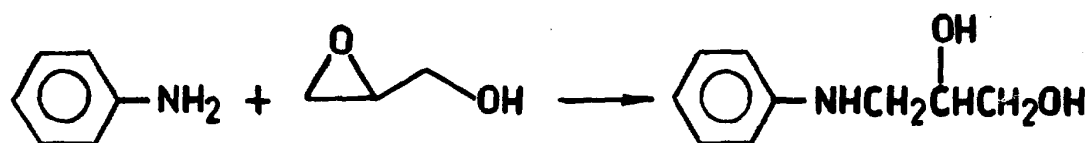
I reakcióvázlat



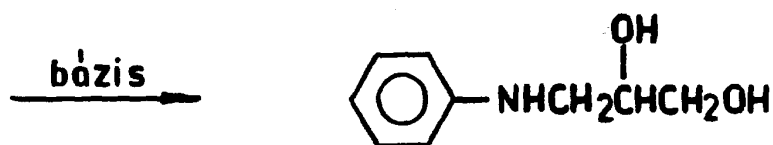
J reakcióvázlat



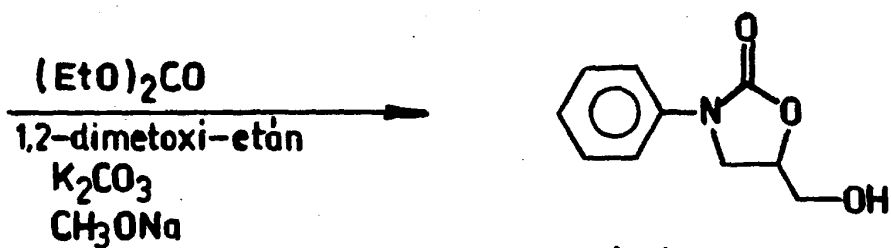
K reakcióvázlat



D-bázis



D-bázis



L-izomer

(IIa)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877847/09)
87—1775 Dabasi Nyomda, Budapest—Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

L reakcióvázlat

