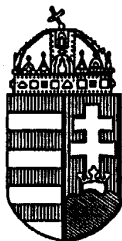


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201 915 B

(21) A bejelentés száma: 5417/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 10. 20.
(30) Elsőbbségi adatok:
110 837 1987. 10. 21. US

(51) Int. Cl⁵

C 07 D 263/20
C 07 D 413/10
A 61 K 31/42

(40) A közzététel napja: 1990. 06. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991. 01. 28. SZKV 91/1.

(72) Feltalálók:

BRITTELLI, David Ross, Nattingham, Pennsylvania,
CORLESS, Peter Franklin, Southborough, Massachusetts,
GREGORY, Walter Adelman, Wilmington, Delaware,
PARK, Chung-Ho Wilmington, Delaware (US)

(73) Szabadalmaz:

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND CO,
Wilmington, Delaware (US)

(54) Eljárás hatóanyagként (aminometil-oxo-oxazolidinil)-etenil-benzol-
származékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények és a hatóanyag előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új, antibakteriális hatású
(I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lág elfo-
gadható sóik előállítására, amikor a vegyületek (I)
izomerként vagy racém elegyként fordulhatnak elő - a
képletben



B jelentése -N-C-R₅ képletű csoport, ahol

R₄ jelentése hidrogénatom,

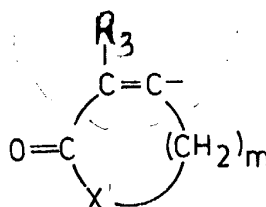
R₅ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₇ jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcso-
port,

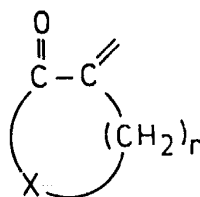
R₁ hidrogénatomot jelent, vagy 1-3 szénatomos alkil-
csoportot, vagy egy halogénatommal helyettesített
fenilcsoportot is jelenthet, ha R₂ és R₃ egyike ciano-
vagy karboxamido-csoport, másika hidrogén-
atom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R₁ az R₂-vel együtt az (a) képletű 6 tagú gyűrű megfe-
lelő részét jelent, ahol m értéke 2, x' jelentése
-CH₂-, s az R₃ jelentése ez esetben hidrogénatom;

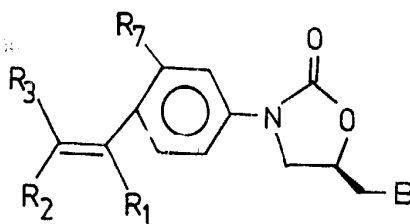
R₂ és R₃ egymástól függetlenül egy-egy elektronvonzó
csoport, mely ciano-, 1-4 szénatomos alkil-szulfoni-
l-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénato-
mos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-
vagy karboxamido-csoport lehet, egyikük jelenthet
továbbá hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomos al-
kilcsoportot is, feltéve, hogy ez esetben R₂ és R₃



(a)



(b)



(c)

A leírás terjedelme: 12 oldal, 5 rajz

HU 201 915 B

közül a másik jelentése nitro-, ciano- vagy karbox-amidocsoport, vagy R_2 és R_3 egyike hidrogénatom, másika formil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil- vagy alkoxikarbonil-csoport, vagy

R_2 és R_3 együttesen 5- vagy 6-tagú (b) általános képletű gyűrűt jelentenek, ahol
n értéke 2 vagy 3,
X jelentése $-\text{CH}_2-$ vagy oxigénatom.

A találmány tárgya eljárás új (aminometil-oxo-oxazolidinil)-etenil-benzol-származékok előállítására, valamint eljárás ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Ez ideig nem sikerült olyan antibakteriális hatású terméket előállítani, amelynek minden tulajdonsága előnyös. A baktériumtörzsek állandóan rezisztenssé válnak. Az antibakteriális szerekek szemben jelenleg a következő jellemzőket támasztják: injekció helyén az irritálás valamint az allergiás reakciók csökkenjenek és hosszú ideig legyenek biológiailag hatásosak (például hosszú ideig tartó in vivo hatásuk legyen).

Független munkatársai a 4 128 654 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban többek között az (A) képletű vegyületeket írják le – a képletben

A jelentése $\text{RS}(\text{O})_n-$;

X jelentése klór-, bróm- vagy fluoratom;

R jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport; és

n értéke 0, 1 vagy 2.

Ezeket a vegyületeket növények baktériumos és gombás megbetegedéseinek leküzdésére alkalmazzák.

Leírják a (B) általános képletű 5-hidroximetil-3-helyettesített-2-oxazolidinon-származékokat is. A képletben

R jelentése hidrogénatom, fluoratom, metilcsoport vagy trifluor-metil-csoport.

Ezek a vegyületek anti-depresszív, nyugtató, szedatív és gyulladásgátló hatásúak.

A 4 250 318 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás a (C) általános képletű anti-depresszív hatású vegyületeket említi. A képletben

R' jelentése többek között para-n-pentil-amino-csoport, $-\text{SR}_1$ általános képletű csoport, amikor is

R_1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy acetyl-metil-tio-csoport.

Független munkatársai a 4 304 606 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a (D) általános képletű antibakteriális hatású vegyületeket írják le. A képletben

R_1 jelentése metil-, etil-, difluor-metil-csoport, trifluor-metil-csoport, vagy $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ csoport, és

X jelentése $-\text{OR}_2$ általános képletű csoport, ahol

R_2 jelentése hidrogénatom vagy különböző acil-csoport.

A Fauran és munkatársai által kidolgozott 3 687 965 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban az (E) általános képletű terméket írják le. A képletben

$-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$ jelentése dialkil-amino-csoport, amelyben az alkilcsoport 1-5 szénatomos lehet, vagy heterociklusos amino-csoport, amely adott esetben 1-5 szénatomos alkilcsoporttal vagy pirrolidino-karbonil-metil-csoporttal lehet helyettesítve, és

R_3 jelentése fenilcsoport, amely egy vagy több következő csoporttal lehet helyettesítve: 1-5 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom,

trifluor-metil-csoport vagy

karboxilcsoport, amely észterezett lehet.

A szabadalmi leírás alapján ezek a vegyületek hipotenzív, értágító, szpazmolitikus, szedatív, izomnyugtató, analgetikus és gyulladásgátló hatásúak. A leírásban nem említik a termékek antibakteriális hatását.

A 892 270 számú belga szabadalmi leírásban az (F) általános képletű mono-amin-oxidáz-inhibitorokat írják le. A képletben

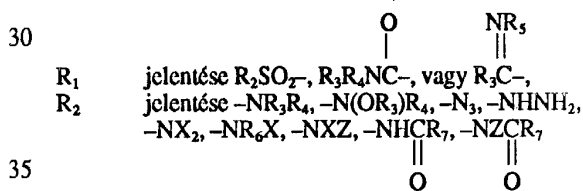
R jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy propargilcsoport,

Ar jelentése fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal lehet helyettesítve,

n értéke 0 vagy 1, és

X jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, acetylén- vagy $-\text{CH}_2\text{O}-$ csoport.

W. A. Gregory a 4 461 773 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a (G) általános képletű antibakteriális hatású készítményeket írja le. A vegyületek előállíthatók 1 sztereoizomer formában vagy a d és l sztereoizomerek elegyeként. A képletben



vagy $-\text{N}=\text{S}(\text{O})_n\text{R}_8\text{R}_9$;

R_3 és R_4 egymástól függetlenül jelentik a hidrogénatomot, az 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy a 3-8 szénatomos cikloalkilcsoportot,

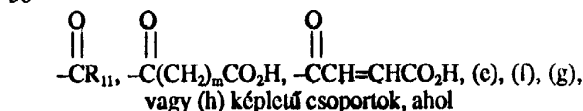
R_5 jelentése $-\text{NR}_3\text{R}_4$ vagy $-\text{OR}_3$,

R_6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R_7 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal lehet helyettesítve,

R_8 és R_9 egymástól függetlenül jelentik az 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy együttesen a $-(\text{CH}_2)_p-$ csoportot alkotják;

R_{10} jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, valamint a következő csoportok:



R_{11} jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport,

R_{12} jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkilcsoport, CH_2OH vagy $-\text{CH}_2\text{SH}$ csoport,

X jelentése klóratom, brómatom vagy jódatom,

Z jelentése fiziológiailag elfogadható kation,

m értéke 2 vagy 3,

n értéke 0 vagy 1 és

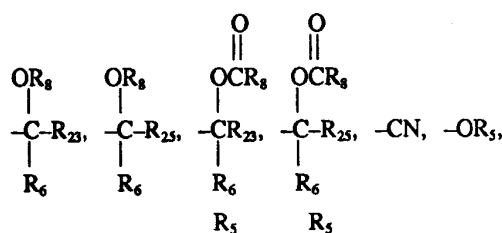
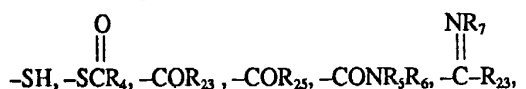
p értéke 3, 4 vagy 5,

és ha R_{10} jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, R_1 jelentheti a $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_q$ csoportot, amelyben q értéke 0, 1 vagy 2.

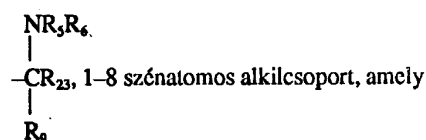
A leírás foglalkozik ezeknek a vegyületeknek gyógyászatiilag elfogadható sóival is.

A 127 902 számú európai szabadalmi bejelentésben és a 184 170 számú európai szabadalmi bejelentésben a (H) általános képletű antibakteriális hatású vegyületeket írják le. A vegyületek előállíthatók 1 sztereoizomerként vagy d és l sztereoizomerek elegyeként. A képletben

A jelentése $-\text{NO}_2$, $-\text{S(O)}_n\text{R}_1$, $-\text{S(O)}_n\text{R}_1$, $-\text{S(O)}_2-$
 $-\text{N}=\text{S(O)}_p\text{R}_2\text{R}_3$,



halogén, $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{NCOR}_4$, $-\text{NS(O)}_n\text{R}_4$,
 $-\text{CR}_{23}(\text{OR}_{16})\text{OR}_{17}$,



adott esetben egy vagy több halogénatommal lehet helyettesítve, a hidroxilcsoport = 0 csoport, amely alfa helyzettől eltérő helyzetben van, $-\text{S(O)}_n\text{R}_{24}$ csoport, $-\text{NR}_5\text{R}_6$ -csoport, 2-5 szénatomos alkenilcsoport, 2-5 szénatomos alkinilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, a csoportokban

R_1 jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal lehet helyettesítve, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}_2\text{R}_8$, vagy 2-4 szénatomos alkenilcsoport, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NZCR}_4$, $-\text{NX}_2$, $-\text{NR}_9\text{X}$

R_2 és R_3 egymástól függetlenül jelentik az 1-2 szénatomos alkilcsoport vagy együttesen a $-(\text{CH}_2)_4$ -csoportot jelentik,

R_4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal lehet helyettesítve,

R_5 és R_6 egymástól függetlenül jelentik a hidrogénatomot, az 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy a 3-8 szénatomos cikloalkilcsoportot,

R_7 jelentése $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{OR}_8$, vagy $-\text{NHCR}_5$,
 R_8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 R_9 jelentése hidrogénatom 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
 R_{10} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport, 3-4

R_7 jelentése $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{OR}_8$, vagy $-\text{NHCR}_5$,
 R_8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 R_9 jelentése hidrogénatom 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
 R_{10} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport, 3-4

R_7 jelentése $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{OR}_8$, vagy $-\text{NHCR}_5$,
 R_8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 R_9 jelentése hidrogénatom 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
 R_{10} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport, 3-4

R_7 jelentése $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{OR}_8$, vagy $-\text{NHCR}_5$,
 R_8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 R_9 jelentése hidrogénatom 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
 R_{10} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport, 3-4

R_7 jelentése $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{OR}_8$, vagy $-\text{NHCR}_5$,
 R_8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 R_9 jelentése hidrogénatom 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
 R_{10} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport, 3-4

szénatomos cikloalkilcsoport, $-\text{OR}_8$ vagy $-\text{NR}_{11}\text{R}_{11A}$ csoport,

R_{11} és R_{11A} egymástól függetlenül jelentik a hidrogénatomot vagy az 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy együttesen a $-(\text{CH}_2)_4$ -csoportot jelentik

X jelentése klóratom, brómatom vagy jódatom;
 Y jelentése hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy nitrocsoport vagy A és Y együttesen az

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{O}$ -csoportot jelentik,

Z jelentése fiziológiailag elfogadható kation, értéke 0, 1 vagy 2,

n értéke 0 vagy 1,

p értéke 3, 4 vagy 5,

q értéke 4 vagy 5,

r értéke 1, 2 vagy 3,

t

B jelentése $-\text{NH}_2$, $-\text{N}-\text{C}-\text{R}_{13}$, $-\text{N}-\text{S(O)}_n\text{R}_{14}$, vagy $-\text{N}_3$,

R_{12} jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,

R_{13} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben helyettesítve lehet egy vagy több halogénatommal, jelenti továbbá a 2-4 szénatomos alkenilcsoportot, a 3-4 szénatomos cikloalkenilcsoportot, fenilcsoportot, valamint a következő csoportokat:

$-\text{CH}_2\text{OR}_{15}$, $-\text{CH}(\text{OR}_{16})\text{OR}_{17}$, $-\text{CH}_2\text{S(O)}_n\text{R}_{14}$,

$-\text{CR}_{15}$, $-\text{OR}_{18}$, $-\text{SR}_{14}$, $-\text{CH}_2\text{N}_3$, jelenti továbbá az alfa-aminosavakból, így a glicinből, L-alaninból, L-ciszteinből, L-prolinból és D-alaninból származó amino-alkilcsoportokat, az

$-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ csoportot, a $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{R}_{21}\text{R}_{22}$ csoportot;

R_{14} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal lehet helyettesítve,

R_{15} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely egy vagy több halogénatommal lehet helyettesítve,

R_{16} és R_{17} egymástól függetlenül jelentik az 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy együttesen a

$-(\text{CH}_2)_m$ -csoportot jelentik,

R_{18} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 7-11 szénatomos aralkilcsoport,

R_{19} és R_{20} egymástól függetlenül jelentik a hidrogénatomot vagy az 1-2 szénatomos alkilcsoportot,

R_{21} és R_{22} egymástól függetlenül jelentik a hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoportot, fenilcsoportot vagy együttesen jelentik a $-(\text{CH}_2)_m$ -csoportot,

u értéke 1 vagy 2,

v értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 2 vagy 3,

s értéke 2, 3, 4 vagy 5 és

R_{23} jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal lehet helyettesítve, vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoportot,

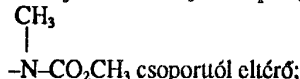
R_{24} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,

R₂₅ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely egy vagy több csoporttal lehet helyettesítve,

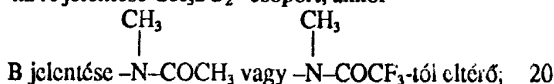
így: $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_{24}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OCR}_8$, $-\text{NR}_5\text{R}_6$ csoportokkal vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoporttal, amely adott esetben $-\text{CHO}$ csoporttal lehet helyettesítve.

A találmány foglalkozik ezeknek a vegyületeknek gyógyászatiilag elfogadható sóival is, azzal a feltétellel, hogy ha

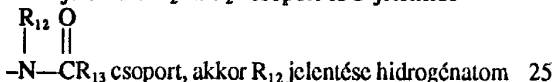
1. ha A jelentése $\text{CH}_3\text{S}-$ csoport, akkor B jelentése



2. ha A jelentése CH_3SO_2- csoport, akkor



3. ha A jelentése H_2NSO_2- csoport és B jelentése



4. ha A jelentése cianocsoport, akkor B jelentése azocsoporttól eltérő,

5. ha A jelentése $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ csoport, B jelentése NHCOCH_2Cl csoporttól eltérő,

6. ha A jelentése $-\text{OR}_3$ általános képletű csoport, akkor B jelentése aminocsoporttól eltérő,

7. ha A jelentése fluoratom, akkor B jelentése $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$ csoporttól eltérő.

Az itt felsorolt irodalmi helyek egyike sem foglalkozik a találmány szerinti eljárással előállított új antibakteriális hatású vegyületekkel.

A találmány szerinti eljárással új (I) általános képletű oxazolidinonokat állítunk elő. Ezek a vegyületek 1 izomerként vagy racém elegyként fordulhatnak elő.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására, amikor is a vegyületek (I) izomerként vagy racém elegyként fordulhatnak elő – a képletben



B^{*} jelentése $-\text{N}-\text{C}-\text{R}_5$ képletű csoport, ahol

R₄ jelentése hidrogénatom,

R₅ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₇ jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport

R₁ hidrogénatomot jelent, vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot, vagy egy halogénatommal helyettesített fenilcsoportot is jelenthet, ha R₂ és R₃ egyike ciano- vagy karboxamidocsoport, másika hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R₁ az R₂-vel együtt az (a) képletű 6 tagú gyűrű megfelelő részét jelenti, ahol m értéke 2, x' jelentése $-\text{CH}_2-$, s az R₃ jelentése ez esetben hidrogénatom;

R₂ és R₃ egymástól függetlenül egy-egy elektronvonzó csoport, mely ciano-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomos alkanoil-, 1–4 szénatomos alkoxikarbonil- vagy 1–4 szénatomos karboxamido-

csoport lehet, egyikük jelenthet továbbá hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot is, feltéve, hogy ez esetben R₂ és R₃ közül a másik jelentése nitro-, ciano- vagy karboxamidocsoport, vagy R₂ és R₃ egyike hidrogénatom, másika formil-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil- vagy alkoxikarbonil-csoport, vagy

R₂ és R₃ együttesen 5- vagy 6-tagú (b) általános képletű gyűrűt jelentenek, ahol

n értéke 2 vagy 3,

X jelentése $-\text{CH}_2-$ vagy oxigénatom – oly módon, hogy

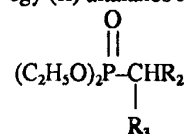
a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

B és R₇ jelentése a fentiekben megadott, R₁ jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy egy halogénatommal helyettesített fenilcsoport, R₂ és R₃ egyike hidrogénatom, vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport, másika cianocsoportot jelent,

vagy

R₂ és R₃ egyike hidrogénatom, másika 1–4 szénatomos alkil-szulfonil- vagy alkoxikarbonil-csoport, mimellett R₁ jelentése csak hidrogénatom lehet,

egy (II) általános képletű vegyületet egy



általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletekben B, R₇, R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol B és R₇ jelentése a fentiekben megadott,

R₁ jelentése hidrogénatom,

R₂ és R₃ egymástól függetlenül egy-egy, a fentiekben meghatározott elektronvonzó csoportot jelent, vagy

R₂ és R₃ közül az egyik nitrocsoport, a másik pedig hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

egy (II) általános képletű vegyületet egy R₂R₃CH₂ általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletekben R₁, R₂, R₃, R₇ és B jelentése az előbb megadott, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

B és R₇ jelentése a fentiekben megadott,

R₁ jelentése hidrogénatom,

R₂ és R₃ (b) képletű csoport, vagy

R₂ és R₃ egyike hidrogénatom, másika formilcsoport,

egy (II) általános képletű vegyületet egy (VII) általános képletű ciklusos yliddel, vagy egy (VII) általános képletű ylid védett alakjával reagáltatunk – a képletekben X és n jelentése a fentiekben megadott,

Ø pedig fenilcsoportot jelent,

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol B és R₇ jelentése a fentiekben megadott, R₁ és R₂ együttesen az (a) képletű csoport megfelelő részét jelenti – a képletben R₃ jelentése hidrogénatom, X' jelentése $-\text{CH}_2-$ csoport, m jelentése 2-, egy (II) általános képletű vegyületet egy $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-$

–N(CH₃)₂ képletű vegyülettel reagáltatunk, majd a kapott intermedier vegyületet egy acetecetsav-alkilészterrel reagáltatjuk, majd savanyítás után dekarboxilezést hajtunk végre, és kívánt esetben egy a) vagy b) eljárással kapott nitrilt amiddá hidrolizálunk.

A találmány szerinti eljárással előállítjuk ezeknek a vegyületeknek gyógyászatiilag elfogadható sóit is.

A találmány tárgya továbbá eljárás emlősök baktériumos fertőzésének kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek megfelelő gyógyászati segédanyaggal összekeverve tartalmazzák a (I) általános képletű vegyületet.

Különösen előnyösek a következő (I) általános képletű oxazolidinon-származékok:

- O
||
- (a) B jelentése –NHCH₃ csoport, vagy
(b) R₁ jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport, vagy R₂-vel együtt 6-tagú (a) általános képletű gyűrűt alkotnak – a képletben X' jelentése –CH₂–, R₃ jelentése hidrogénatom, m értéke 2, vagy
(c) R₂ jelentése cianocsoport vagy nitrocsoport, vagy
(d) R₃ jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport.
Rendkívül előnyösek a következő vegyületek:
(I)-N-[3-[4-(E-1-metil-2-ciano-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid;
(I)-N-[3-[4-(3-oxo-1-ciklohexén-1-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid;
(I)-N-[3-[4-(E-2-nitro-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid;
(I)-N-[3-[4-(E-1-metil-2-nitro-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid.

Az (I) általános képletű vegyületek legalább egy királis centrumot tartalmaznak, így módon ezek a vegyületek előállíthatók legalább két izomerként vagy ezek elegyeként. A találmány főleg az (I) izomerre vonatkozik, amely a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek nagy részének S izomerek vagy R és S izomerek elegyének tekinthető. Bármelyik R csoportban és/vagy B csoportban lehet ezen kívül még királis centrum, és így a találmány vonatkozik ezeknek a csoportoknak összes lehetséges sztereoizomerjére is.

A találmány fő célja az (I) izomerű (I) általános képletű vegyületek (melyek fő termékek), előállítása, amikor is B jelentése –NHAc csoport és közeli rokonságban lévő csoportok, ezt az izomert S izomerként írják le a Cahn-Ingold-Prelog nomenklaturában.

Ezen kívül különböző sztereoizomer típusok léteznek, amikor az (I) általános képletben az R₁ és R₂ csoportok jelentése eltérő. Ezeket az izomereket, amelyek a kettőskötés körüli csavarással átalakíthatók, hagyományosan elnevezve geometriai izomerek vagy cisz-transz-izomerek. Az elnevezésükre alkalmazott újabb módszer a Cahn-Ingold-Prelog rendszeren alapszik, amely szerint a kettőskötés minden egyes szénatomjánál lévő két csoport sorrend szerint van minősítve. Így

az izomert Z-nek nevezzük, ha a kettőskötés ugyanazon oldalán két magasabb rangú csoport található. A másik E elnevezésű. A találmány vonatkozik mind az E vagy a Z izomerekre külön-külön, vagy együtt keverve.

5 Az elektronvonzó csoport fogalom a szubsztituenseknek a különböző reakciók sebességére kifejtett hatásából származik. A delta konstans úgy értelmezhetjük, amely egy adott csoportra jellemző érték. A delta értéke egy olyan szám, amely a csoport teljes elektromos hatását összegzi. Pozitív delta-érték elektronvonzó csoportot jelent. Különböző delta-értékeket kapunk a benzolgyűrű különböző helyein. Mi a δ_p-t választottuk, amely a jelen találmányunkban alkalmazott szubsztituensek jellemzésére a legalkalmasabb. Az elektronvonzó csoport fogalommal foglalkozik a következő irodalom: J. March. Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, 2nd Edition, McGraw-Hill, New York 1977. Chapters 2nd 9 (valamint egyéb szer-
veskémiai standard szövegek).

20 A találmány szerinti eljárással előállított vegyületekre jellemző antibakteriális hatás tekintetében a szubsztituensek telítetlen funkcionális csoportok, amelyeknek δ_p értéke nagyobb, mint 0,20. A C. Hansch and A. Leo, Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, John Wiley and Sons, New York, 1979. irodalmi helyen különböző csoportokat közölnek, valamint δ_p értékeiket is megadják. Az elektronvonzó csoportokra néhány jellegzetes példa (beleértve a csak R₂, R₃ egyikként előfordulókat is) a következő: nitrocsoport, cianocsoport, formilcsoport, karboxamidocsoport, acetyl-, propionil-, karbomatoxi-, metil-szulfonil- és metil-szulfonil-csoport.

35 Az (I) általános képletű vegyületeket az a) eljárás értelmében az A) reakcióvázlat alapján állíthatjuk elő. Az általános képletben R₁ előnyösen hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot vagy egy halogénatommal helyettesített fenilcsoportot jelent, R₂ és R₃ egyike hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent, másika cianocsoportot jelent és B jelentése a már megadott.

40 Oldószerként alkalmazhatunk 1,2-dimetoxi-etánt, dioxánt, bisz-(2-metoxi-etil)-étert, N,N-dimetil-formamidot, N,N-dimetil-acetamidot, acetonitrilt, etanolt vagy más alkoholt. Megfelelő bázis a nátrium-hidroxid, butil-lítium vagy egy alkoxid. A reakciót jellegzetes módon úgy végezzük el, hogy egy (III) általános képletű foszfonát-oldathoz bázist adunk 0–20 °C hőmérsékleten, majd hozzáadjuk a (II) általános képletű szubsztitút. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten –60 °C hőmérsékleten 1–20 óráig keresztül keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, és a maradékot vízzel összekeverjük. Az így kapott nyersteget, amely E és Z izomerek elegye, és amelyben az E izomerek többségben vannak, elválasztjuk és hagyományos módon tisztítjuk. A (III) általános képletű kiindulási anyag dl-racemát vagy l-izomer lehet.

55 A (II) általános képletű vegyületek a 127 902 és 184 170 számú közzétett európai szabadalmi bejelentések eljárásával állíthatók elő.

60 A B) reakcióvázlat szerinti b) eljárással olyan (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, amelyek képletében

65 R₁ jelentése hidrogénatom és
R₂ és R₃ egymástól függetlenül egy-egy fent definiált elektronvonzó csoport, vagy R₂ és R₃ közül az egyik

nitrocsoport, a másik hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport.

A reakciót előnyös módon úgy végezzük el, hogy aprotikus oldószerben, így például benzolban vagy toluolban visszafolyatós hűtő alatt katalitikus mennyiségű karbonsav, így ecetsav és egy amin, így piperidin jelenlétében a vizet azeotróposan eltávolítjuk. Ezután az oldószert, amely adott esetben a fent említettekkel eltérően egy alkohol is lehet, csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, és a kívánt terméket az előzőekben leírt módon izoláljuk.

A (VI) általános képletű vegyületeket 0–60 °C hőmérsékleten jódozzuk, amikor is jódot és ezüst-trifluoracetátot vagy jód-monokloridot alkalmazunk oldószerben, így kloroformban, acetonitrilben, ecetsavban vagy ezek elegyében. Ezután a reakcióelegyet 1–24 órán át keverjük, a keletkezett ezüst-halogenidot lecsűrjük, az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, és a maradékot desztillált vízzel összekeverjük. A nyersterméket szűrjük és megfelelő oldószerből, így például acetonitrilből aktívszén jelenlétében átkristályosítjuk, tisztítjuk. Az (V) általános képletű jódzott terméket (II) általános képletű aldehiddé alakítjuk, amikor is megfelelő oldószerben, így például toluolban, tetrahidrofuranban, dimetil-formamidban vagy ezek elegyében 10–70 °C hőmérsékleten tributil-ón-hidrid és tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) jelenlétében szén-monoxidot adunk a rendszerbe.

A c) eljárás előnyös megoldását a C) reakcióvázlat szemlélteti. Így azokat az (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő, amelyek képletében

R₁ jelentése hidrogénatom és

R₂ és R₃ együttesen 5 vagy 6-tagú gyűrűt jelentenek (lásd (I') általános képlet – a képletben

n értéke 2 vagy 3,

X jelentése –CH₂-csoport vagy oxigénatom,

R⁷ jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport.

A c) eljárással állíthatók elő azok a vegyületek is, amelyekben R₂ és R₃ egyike hidrogénatom, a másika formilcsoport.

A reakcióban egy (VII) általános képletű ciklusos ylidet vagy egy (VII') általános képletű védett ylidet egy (II) általános képletű vegyülettel reagáltattunk. A (VII) általános képletű ciklusos ylid-terméket a H. O. House és H. Barad, J. Org. Chem. 28, 90 (1963) szerint állíthatjuk elő.

Nem szemlélteti külön reakcióvázlat a d) eljárást, amellyel olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyek képletében R₁ és R₂ együttesen az (a) képletű csoport megfelelő részét jelentik – a képletben R₂ jelentése hidrogénatom, X' jelentése –CH₂-csoport és m jelentése 2. Ebben a reakcióban egy megfelelő (II) általános képletű vegyületet N,N,N',N'-tetrametil-diamino-metánnal reagáltattunk savas jellegű oldószerben, előnyösen trifluor-ecetsavban, majd a kapott intermediér vegyületet egy acetecetsav-alkilészterrel reagáltattuk, majd savanyítás után decarboxilezzük.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati lag elfogadható sóit a technika állásából ismert módon kap-

juk. A vegyületek gyógyászati lag elfogadható sóit előnyösen ecetsavval, sósavval, kénsavval, foszforsavval, fumársavval, borostyánkóssavval, aszkorbinsavval vagy glutársavval történő kezeléssel kapjuk.

1. példa

(I)-N-[3-[4-(E-1-Metil-2-ciano-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid előállítás

[(I): R₁ = CH₃, R₂ = –CN, R₃ = R₇ = H, B = –NHCOCH₃]

Egy 100 ml-es háromnyakú gömblombikba töltünk 0,452 g (11,3 mmól) nátrium-hidridet (60%-os ásványolajban készített disperzió), és 10 ml száraz dimetil-formamidot. A lombikba nitrogéngázáramot vezetünk. A lombikot 5 °C hőmérsékletre hűtjük, és 15 perc alatt belecsepegtetünk 2,0 g (11,3 mmól) dietil-cianometil-foszfónátot. Miután a hidrogéngáz-fejlődés befejeződik, az oldatot 30 percig keverjük, és hozzáadunk 2,5 g (9,05 mmól) (I)-N-[3-(4-acetil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot (szilárd anyag). Hagyjuk, hogy a reakcióelegy szobahőmérsékletre melegedjen, majd egy éjszakán keresztül keverjük. Ezután 40 g jégre öntjük, és a reakcióelegyet kloroformmal extraháljuk, majd a kloroformos fázist magnézium-szulfáttal vízelenítjük. Az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, és a szilárd maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. Így 1,6 g (59% kitermelés) (I)-N-[3-[4-(E-1-metil-2-ciano-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot nyerünk. A termék színtelen, kristályos anyag.

Op: 176–177 °C.

NMR-analízis alapján a termék E-izomer. A Z-izomert az anyalúgból átkristályosítással izoláljuk, majd folyadékkromatográfiásan tisztítjuk.

2. példa

(I)-N-[3-[4-(E-2-Ciano-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid

[(I): R₁ = R₃ = R₇ = H, R₂ = –CN, B = –NHCOCH₃]

30 ml tetrahidrofuranban feloldunk 0,742 g (4,2 mmól, 10% felesleg) dietil-cianometil-foszfónátot, majd hozzáadunk 2,6 ml n-butil-lítium-oldatot (1,6 M hexános oldat). Az adagolást 5 °C hőmérséklet alatt cseppenként végezzük. Ezután a reakcióelegyet 10 percig szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és egy adagban hozzáadunk 1 g (3,81 mmól) (I)-N-[3-(4-formil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot. Ezután a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 1 órán keresztül keverjük, majd hozzáadunk 6 g jéget, és az illékony oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. Az így keletkező maradékot vízzel összekeverjük, így 0,9 g szilárd anyagot kapunk, amelyet lecsűrünk és 40 ml etanolból aktívszénrel átkristályosítjuk. Így 0,6 g (55% kitermelés) (I)-N-[3-[4-(E-2-ciano-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot kapunk. A termék színtelen kristályos anyag.

Op.: 189–190 °C.

A következő I. táblázalban az 1. és 2. példa terméke mellett olyan ciano-vegyületeket sorolunk fel, amelyeket az 1. és 2. példa szerinti eljárással állítunk elő.

I. táblázat
(I) általános képletű vegyületek

Példa száma	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	B	isomer	Op. (°C)
1	CH ₃	NC-	H	H	-NHCOCH ₃	1	176-177
2	H	NC-	H	H	-NHCOCH ₃	1	189-190
3	CH ₃	NC-	H	CH ₃	-NHCOCH ₃	1	150-151
4	CH ₃	NC-	H	H	-NHCOCH ₃	dl	
5	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	NC-	H	H	-NHCOCH ₃	1	217-219
6	C ₂ H ₅	NC-	H	H	-NHCOCH ₃	1	
7	<i>n</i> -C ₃ H ₇	NC-	H	H	-NHCOCH ₃	1	
8	CH ₃	NC-	CH ₃	H	-NHCOCH ₃	1	52-59
9	CH ₃	NC-	CH ₃	H	-NHCOCH ₃	dl	
10	CH ₃	CH ₃	NC-	H	-NHCOCH ₃	1	146-149
11	H	NC-	CH ₃	H	-NHCOCH ₃	1	
12	CH ₃	H	NC-	H	-NHCOCH ₃	1	

13. példa

(1)-N-[3-[4-(E-2-Nitro-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid

[(I): R₁ = R₃ = R₇ = H, R₂ = -NO₂, B = -NHCOCH₃]

A rész

(1)-N-[3-(4-Jód-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid előállítás

23,4 g (0,1 mól) (1)-N-(3-fenil-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil)-acetamidot és 29 g (0,13 mól) ezüst-trifluor-acetátot összekeverünk 300 ml acetonitrilrel és 200 ml kloroformmal, majd hozzáadunk egy adagban 27 g jódot és az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. Az elegyet leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, így barna szilárd anyagot kapunk, amelyet desztillált vízzel szuszpendálunk, szűrjük és desztillált vízzel alaposan mossuk. Az így kapott szilárd anyagot 200 ml acetonitrilből (aktív-szennet tartalmazó) átkristályosítjuk, így a kívánt szintelen, kristályos terméket állítjuk elő.

Kitermelés: 27,5 g (77%)

Op.: 194,5-195,5 °C.

B rész

(1)-N-[3-(4-Formil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid előállítás

31 g (86 mmól) (1)-N-[3-(4-jód-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot és 10 g [tetrakis-(trifenil-foszfín)]-palládium(0)-t összekeverünk 400 ml száraz gáztalanított tetrahydrofuránnal, majd a reakcióelegyet 50-55 °C hőmérsékletre melegítjük, közben enyhe szén-monoxid-nyomást alkalmazunk (CO-val töltött ballont alkalmazunk). Fenntartjuk a hőmérsékletet és a CO-nyomást, közben 4 óra alatt cseppenként az elegyhez adunk 65 ml száraz toluolban oldott 30 ml (25% felesleg) tributil-én-hidridet, amelyet előzőleg szén-monoxiddal átbuborékolattunk. Az adagolás befejezése után gyorsan hozzáadunk 65 ml toluolban oldott 8 ml tributil-én-hidridet, majd 35 ml toluolt, és az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A kívánt csapadékot leszűrjük, toluollal háromszor mossuk, így a kívánt aldehidet állítjuk elő. A kitermelés 19,1 g (85%).

Op.: 171-172 °C.

C rész

0,5 g (1,9 mmól) (1)-N-[3-(4-formil-fenil)-2-oxo-

20 -oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot, 0,25 ml nitro-metánt, 2 csepp piperidint és 5 csepp ecetsavat visszafolyató hűtő alatt 5 órán keresztül etanolban forralunk. A tiszta elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük, így sötétsárga csapadékot kapunk, amelyet leszűrünk. A szilárd anyagot etanolból átkristályosítjuk. Kitermelés: 0,19 g (33%) (1)-N-[3-[4-(E-2-nitro-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid. A termék sárga szilárd anyag.
Op. 216-218 °C.

14. példa

(1)-N-[3-[4-(E-2-Nitro-2-metil-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid előállítás

(R₁ = R₇ = H, R₂ = -NO₂, R₃ = CH₃, B = -NHCOCH₃)

35 3 g (11,4 mmól) (1)-N-[3-(4-formil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot, 2 ml (27,8 mmól) nitro-etánt, 9 csepp piperidint és 30 csepp ecetsavat 125 ml száraz benzolban visszafolyató hűtő alatt egy éjszakán keresztül forralunk, miközben a reakcióban keletkező vizet Dean-Stark csapdával eltávolítjuk.

40 Amikor a tiszta reakcióoldat szobahőmérsékletre hűl, finom sárga csapadék válik ki. A reakcióelegyet 150 ml étterrel hígítjuk, és a szilárd anyagot összegyűjtjük, majd kloroform/*n*-butil-kloridból átkristályosítjuk.

45 A kívánt terméket, az élénksárga kristályos anyagot kinyerjük.

Kitermelés: 2,7 g (74%)

Op.: 151,5 - 152,5 °C.

15. példa

(1)-N-[3-[4-(2-Ciano-2-metilszulfonil-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid

[(I): R₁ = R₇ = H, R₂ = -CN, R₃ = CH₃SO-, B = -NHCOCH₃]

55 50 ml metilén-kloridban feloldunk 2 g (23 mmól) metil-tio-acetonitrilt, majd -20 °C hőmérsékleten állandó keverés közben kis adagokban hozzáadunk 4,6 g (23 mmól) *m*-klór-perbenzoesavat, így metil-szulfonil-acetonitrilt állítunk elő. Ha az oxidáció befejeződik (amelyet keményítő-jód-papír-teszt jelez), az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk és a szilárd maradékot 18 ml vízzel szuszpendáljuk. Az elegyet szűrjük, és a vizet a vizes szűrletből csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. Így szintelen szilárd anyagként 2,19 g szulfoxidot kapunk. Ha a reakciót szobahőmérsékleten

végezzük, m-klór-perbenzoesav-felesleggel, akkor metil-szulfonil-acetonitrilt kapunk.

1 g (3,8 mmól) (1)-N-[3-(4-formil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot, 0,4 g (3,8 mmól) metil-szulfonil-acetonitrilt, 3 csepp piperidint és 10 csepp ecetsavat elegyítünk 50 ml száraz benzolban, majd a reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alatt egy éjszakán keresztül forraljuk, és a reakcióban keletkező vizet Dean Stark csapdával eltávolítjuk. Hűtéssel szilárd csapadék-

ot kapunk, amelyet leszűrünk és n-butil-klorid/acetonitril elegyből egyszer átkristályosítunk. Az átkristályosításhoz aktívzenet használunk. A kívánt termék halvány sárga szilárd anyag.

5 Kitermelés: 0,74 g (83%).

Op.: 158,5–160 °C.

A következő II. táblázatban felsorolt vegyületeket a 13–15. és a későbbi 16–19. példa szerinti eljárással kapjuk.

II. táblázat
(I) általános képletű vegyületek

Példa száma	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	B	isomer	Op. (°C)
13	H	–NO ₂	H	H	–NHCOCH ₃	1	216–218
14	H	–NO ₂	–CH ₃	H	–NHCOCH ₃	1	151,5–152,5
15	H	NC–	CH ₃ SO–	H	–NHCOCH ₃	1	158,5–160
16	H	–CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	–NHCOCH ₃	1	135–136
17	CH ₃	–CONH ₂	H	H	–NHCOCH ₃	1	203–204
18	H	–SOCH ₃	H	H	–NHCOCH ₃	1	62–69
19	H	–CHO	H	H	–NHCOCH ₃	1	203–204
20	H	NC–	NC–	H	–NHCOCH ₃	1	188,5–190,0
21	H	NC–	–SO ₂ CH ₃	H	–NHCOCH ₃	1	222–223
22	H	Ac	Ac	H	–NHCOCH ₃	1	151–152
23	H	–NO ₂	–C ₂ H ₅	H	–NHCOCH ₃	1	155–156
24	H	–NO ₂	–n-C ₃ H ₇	H	–NHCOCH ₃	1	132,5–133,5
25	H	–SO ₂ CH ₃	–CO ₂ C ₂ H ₅	H	–NHCOCH ₃	1	151,5–152,5
26	H	–SOCH ₃	–CO ₂ C ₂ H ₅	H	–NHCOCH ₃	1	95–99

16. példa

(1)-N-[3-[4-(E-2-Karbetoxi-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid előállítás

[(I): R₁ = R₃ = R₇ = H, R₂ = –CO₂C₂H₅, B = –NHCOCH₃]

10 ml dimetil-formamidban 0,175 g (4,38 mmól) nátrium-hidridet (60%-os ásványolajban készített diszperzió) szuszpendálunk, és hozzáadunk 0,984 g (4,38 mmól) trietil-foszf-on-acetátot. Az adagolást 0–5 °C hőmérsékleten 15 perc alatt cseppenként végezzük. Miután a hidrogéngázfejlődés befejeződik, az elegyet 30 percig keverjük, és egy adagban hozzáadunk 1 g (3,8 mmól) (1)-N-[3-(4-formil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és egy éjszakán keresztül keverjük. Hozzáadunk 5 ml jeges vizet, majd az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, és a maradékot izopropanol-metilénklorid-elcgyből átkristályosítjuk. Így szintelen anyagot kapunk.

Kitermelés: 0,25 g (22%) (1)-N-[3-[4-(E-3-karbetoxi-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid. Op.: 135–136 °C.

17. példa

(1)-N-[3-[4-(E-1-Metil-2-karboxamido-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid előállítás

[(I): R₁ = CH₃, R₂ = –CONH₂, R₃ = R₇ = H, B = –NHCOCH₃]

A Ravindranathan és munkatársai által kidolgozott módszer szerint (J. Org. Chem. 47, 4812 [1982]) réz(0)-katalizátort állítunk elő. 6,0 g réz(0)-katalizátort, 4,8 g (16 mmól) (1)-N-[3-[4-(E-1-metil-2-ciano-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot [(I): R₁ = metil, R₂ = ciano, R₃ = R₇ = hidrogénatom, B = –NHCOCH₃], 100 ml vizet és 100 ml glimet visszafo-

lyatós hűtő alatt nitrogén-atmoszférában 8 órán keresztül forralunk. A katalizátort a forró elegyből szűrővel eltávolítjuk, majd a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, így fehér szilárd anyagot kapunk, amelyet szilikagélén oszlopkromatográfiásan tisztítunk. Így 3,98 g (78%) (1)-N-[3-[4-(E-1-metil-2-karboxamido-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot kapunk.

Op.: 203,0 – 204,0 °C.

18. példa

(1)-N-[3-[4-(2-Metilszulfonil-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid előállítás

[(I): R₁ = R₃ = R₇ = H, R₂ = –SOCH₃, B = –NHCOCH₃]

10 ml tetrahidrofuranban feloldunk 1,22 g (5,72 mmól) metilszulfonil-metil-dietil-foszf-onátot [előállítás a következő irodalom szerint: M. Nikolajczyk és A. Zaotorski, Synthesis, 669 (1973)] és az oldatot –78 °C hőmérsékletre hűtjük, így hozzáadunk 3,57 ml (5,72 mmól) n-butil-lítiumot (1,6 M hexános oldat). A reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük, majd cseppenként hozzáadunk 2 óra alatt tetrahidrofuranban oldott 1,5 g (5,72 mmól) (1)-N-[3-(4-formil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot. A reakcióelegyet az adagolás után 3 órán keresztül keverjük. Hagyjuk, hogy a reakcióelegy szobahőmérsékletre melegedjen, és a keverést néhány órán keresztül folytatjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, és a maradékot vízben feloldjuk, majd metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, és az oldószert eltávolítjuk. A nyers maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 275 mg (15% kitermelés) szintelen szilárd anyagot kapunk. A termék

(1)-N-[3-[4-(2-metilszilfinil-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid.
Op.: 62–69 °C.

19. példa

(1)-N-[3-[4-(E-2-Formil-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid előállítás

[(1): R₁ = R₃ = R₇ = H, R₂ = -CHO, B = -NHCOCH₃]

200 ml glimhez 5 g (11,6 mmól) (1,3-dioxolán-2-il-metil)-trifenil-foszfónium-bromidot adunk, majd az elegyhez adunk 7,5 ml 1,55 M n-butil-lítiumot. Az adagolást 0 °C hőmérsékleten végezzük, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán keresztül keverjük. Az elegyhez adunk egy adagban 0 °C hőmérsékleten 3 g (11,4 mmól) (1)-N-[3-(4-formil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot, majd 1 órán keresztül enyhe melegítés közben refluxáltatjuk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül kever-

jük. A keletkező sötétbarna majdnem tiszta oldatot, amelynek az alján barna mézga található, leöntjük, majd éterrel, azután vízzel összekeverjük, és 100 ml acetonban feloldjuk. Az oldathoz adunk 10 csepp 6 M sósavas oldatot, és az elegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, vízzel szuszpendáljuk, így sárgásbarna/barna szilárd anyagot kapunk, amelyet 10 ml acetonitrilrel kezelünk, és 100 ml éterrel hígítunk. Így 0,99 g sárgásbarna szilárd anyagot kapunk. A terméket 20 ml acetonitrilből átkristályosítjuk. (Az acetonitril aktív szénen tartalmaz.) Ily módon sárgásbarna tűkristályokat kapunk. Kitermelés 0,71 g (22%) (1)-N-[3-[4-(E-2-formil-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid.

Op.: 203–204 °C.

A következő III. táblázatban felsorolt vegyületeket a 19. példában megadott eljárás szerint állítjuk elő.

III. táblázat (I')

Példa száma	R ₇	B	n	X	izomer	Op. (°C)
27	H	-NHCOCH ₃	2	CH ₂	E 1	207–208
28	CH ₃	-NHCOCH ₃	3	CH ₂	E 1	
29	H	-NHCOCH ₃	3	CH ₂	E 1	118–121
30	H	-NHCOCH ₃	2	O	E 1	119–122

31. példa

(1)-N-[3-[4-(3-Oxo-1-ciklohexen-1-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid előállítás

[(1): R₁ és R₂ = (CH₂)₃CO-, R₃ = R₇ = H, B = -NHCOCH₃]

A rész

(1)-N-[3-[4-(3-Dimetilamino-1-oxo-propil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamid előállítás

Jeges fürdőn 0–5 °C hőmérsékleten nitrogéngáz áramban 20 ml trifluor-ecetsavhoz 2,70 ml N,N,N',N'-tetrametil-diamino-metánt adunk, majd 5,0 g (1)-N-[3-[4-(1-oxo-etil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot. Hagyjuk, hogy a reakcióelegy szobahőmérsékletre melegedjen, majd 24 órán keresztül 50 °C hőmérsékleten melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és vízzel hígítjuk. Az elegy pH-ját 5%-os nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal 7-re állítjuk. A terméket etil-acetáttal extraháljuk, majd magnézium-szulfáttal víztelenítjük az oldatot és vákuumban bepároljuk. Így 3,30 g (55% kitermelés) cím szerinti vegyületet kapunk.

B rész

0,48 g 50%-os nátrium-hidridhez nitrogéngáz atmoszférában 10 ml glimet, majd pipettával 1,10 ml metil-aceto-acetátot adunk. A nátrium-hidrid-oldatot ásványolajban készíttük (petróleum-éterrel történő dekantálással olajmentesre mossuk). A reakcióelegyet keverjük, amíg a hidrogénfejlődés tart, majd az összes nátrium-hidrid elreagál. Ezután a reakcióelegyhez 15 ml glimben oldott 3,33 g A részben kapott terméket adunk, és a reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alatt melegítjük; 15 perc múlva élénksárga színű csapadék válik ki. A reakcióelegyet ekvivalens mennyiségű száraz acetonitrilrel hígítjuk, és visszafolyatós hűtő alatt 1 órán keresztül melegítjük. Az elegyet ecetsavval megsavanyítjuk, majd a glimet vákuumban eltávolítjuk. A mara-

30 dékot etil-acetátban feloldjuk, szűrővel eltávolítjuk az oldhatatlan anyagokat, amelyet vízzel mosunk, szárítunk és etanolból átkristályosítunk. Így 0,15 g (5% kitermelés) (1)-N-[3-[4-(3-oxo-1-ciklohexen-1-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamidot kapunk.
Op.: 205,5–207 °C (bomlik).

Adagolási formák

A találmány szerinti eljárással előállított antibakteriális hatású vegyületeket bármilyen úton adagolhatjuk, amellyel a hatóanyagot a hatáshellyel érintkezésbe hozhatjuk. Ezeket alkalmazhatjuk hagyományos módon egyéb gyógyszerekkel együtt, alkalmazhatjuk önmagában gyógyászati készítményként, vagy egyéb gyógyászati készítményekkel kombinálva. Adagolhatjuk önmagukban, azonban általában a választott adagolási módtól és a standard gyógyászati gyakorlatától függően gyógyászati hordozóanyagokkal együtt.

Az adagolás függ az adott szer gyógyászati jellegétől, és az adagolás módjától és útjától; a beteg korától, egészségi állapotától és testtömegétől; a tünetek természetétől és mértékétől; az egyéb kezelési fajtától; a kezelés gyakoriságától; és a kívánt hatástól. Rend szerint a napi dózis 1 kg testtömegre számítva 5–20 mg hatóanyag. Ha a találmány szerinti eljárással előállított leghatásosabb vegyületet alkalmazzuk, akkor 1 nap 1 kg-ra számítva 5–15, előnyösen 5–7,5 mg-ot adagolunk, amelyet napi dózisra osztva 2–4-szer adagolunk, vagy olyan formát alkalmazunk, amelyből a hatóanyag hosszú idő alatt szabadul fel, és így a kívánt hatást elérjük. Ezeket a készítményeket alkalmazhatjuk parenterálisan is.

Embereknek a kívánt gyógyászati hatást úgy érhetjük el, ha 1 kg testtömegre számítva 5–20 mg hatóanyagot alkalmazunk orálisan, amikor is a hatóanyagot dózisoskra osztva naponta 2–4-szer adagoljuk. Az adagot növel-

hetjük a fertőzés súlyosságától függően, vagy életveszélyes fertőzéseknel.

Internális alkalmazásra egy egységdózis 1,0 mg – 500 mg hatóanyagot tartalmaz. Ezekben a gyógyászati készítményekben a készítmény teljes tömegére számítva 0,5–95 tömeg% hatóanyagot alkalmazunk.

A hatóanyagot alkalmazhatjuk orálisan szilárd adagolási formában, így például kapszulaként, tabletta-ként, por formában vagy folyékony adagolási formában, így elixírként, szirupként és szuszpenzióként. Adagolhatjuk parenterálisan is steril folyékony adagolási formában.

A zselatinkapszulák tartalmaznak hatóanyagot és por formájú hordozóanyagokat, így például laktózt, szukrózt, mannitot, keményítőt, cellulózzsármazékot, magnézium-sztearátot, sztearinsavat és hasonló vegyületeket. Hasonló anyagokat alkalmazhatunk préselt tabletták előállításához.

Mind a tablettákat, mind a kapszulákat előállíthatjuk hosszú felszabadítást biztosító termékként, mivel így a hatóanyag órákon keresztül tartó folyamatos felszabadítását biztosítjuk. A préselt tablettákat bevonhatjuk cukorral vagy filmmel, így leplezhetjük a készítmény kellemetlen ízét, és a tablettát a külső levegőtől, környezeti nedvességtől, vagy elérhetjük, hogy a tabletta a bélben szelektíven esszen szét.

Az orális alkalmazáshoz készített folyékony adagolási formák tartalmazhatnak színezőanyagokat és ízesítőanyagokat.

Parenterális oldatokhoz általában megfelelő hordozóanyag a víz, megfelelő olajok, sók, vizes dextróz (glükóz) cukoroldatok és glikolok, így például propilén-glikol vagy polietilén-glikol. A parenterális alkalmazásra készített oldatok előnyösen a hatóanyag vízoldható sóját, megfelelő stabilizálószerrel és a szükséges pufferanyagot tartalmazzák. Stabilizálószerként megfelelő az antioxidánsok, így a nátrium-biszulfát, nátrium-szulfít vagy aszkorbinsav, amelyeket vagy önmagukban, vagy összekeverve alkalmazhatunk. Felhasználhatunk citromsavat és ennek sóját, valamint nátrium EDTA-t. Ezen kívül a parenterális oldatok tartalmazhatnak tartósítószereket, így benzalkónium-kloridot, metil-vagy propil-barabént és klór-butanont.

Megfelelő gyógyászati hordozóanyagokat írt le a Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol. A következőkben olyan formálási példákat sorolunk fel, amellyel a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket gyógyszerkészítménnyé alakíthatjuk.

Kapszulák

Egységkapszulákat állíthatunk elő, ha standard 2 db-os kemény zselatinkapszulákat a következő anyagokkal megtöltenek: 75 mg por formájú hatóanyag, 150 mg laktóz, 24 mg talkum és 6 mg magnézium-sztearát.

Lágy zselatinkapszula

A hatóanyagot szójaolajba keverjük, és ezt a keveréket pozitív vízkiszorításos pumpával zselatinba injektáljuk, így 75 mg hatóanyagot tartalmazó zselatinkapszulát kapunk. A kapszulákat mossuk és szárítjuk.

Tabletták

Hagyományos eljárással állítjuk elő a tablettákat úgy, hogy egységdózisban 75 mg hatóanyag, 0,2 mg

kolloid szilícium-dioxid, 5 mg magnézium-sztearát, 250 mg mikrokristályos cellulóz, 15 mg kukoricakeményítő és 98,8 mg laktóz van. A tabletta fizettségét fokozhatjuk, illetve az abszorpciót késleltetjük, ha a tablettákat bevonjuk.

Injektálható készítmények

Ezt a parenterális készítményt úgy állítjuk elő, hogy 10 térfogat% propilén-glikolban és vízben összekeverünk 1,5 tömeg% hatóanyagot. Az oldatot nátrium-kloriddal izotónizáljuk és sterilizáljuk.

Szuszpenziók

Orális alkalmazásra megfelelő vizes szuszpenziót állítunk elő, amely 5 ml-ben 75 mg finomra porított hatóanyagot, 200 mg nátrium-karboxi-metil-cellulózt, 5 mg nátrium-benzoátot, 1,0 g szorbit-oldatot és 0,025 ml vanillint tartalmaz.

Patológiai vizsgálat

A vizsgálatok bebizonyították, hogy a találmány szerinti eljárással kapott vegyületek biológiailag hatásosak a Gram-pozitív baktériumokkal szemben, beleértve a Staphylococcus és a Streptococcus antibiotikumokkal szemben rezisztens törzseit is. Ezek a vegyületek igen hatásosak mind humán, mind pedig állatgyógyászatban a baktériumos fertőzések kezelésére, beleértve a légzőrendszer, a gasztrointesztinális húgy- és ivarszervi rendszer, a vér, az intestinális folyadékok és a lágy szövetek megbetegedését.

A IV. táblázatban bemutatjuk az (I) általános képletű vegyületek alkalmazásával elért in vivo antibakteriális hatást. A standard mikrohígítási módszert alkalmaztuk Mueller-Hinton baktérium-táptalajon (National Committee for Clinical Standards, M7-T próbastandard; standard hígítási módszerek aerob módon szaporodó baktériumoknál antimikrobás érzékenységi vizsgálatokra; National Committee for Clinical Laboratory Standard, Villanova, PA. 1982). A vizsgálatokat Staphylococcus aureus és Escherichia coli törzsekkel végeztük és meghatároztuk a 24 órás minimális gátlási koncentrációt.

Ezeknek a vegyületeknek az in vivo hatékonyságát az V. táblázatban adatokkal szemléltettük. Az in vivo hatékonyság meghatározását tenyésztett intraperitoneálisan fertőzött egereken végeztük, amikor is a fertőzéssel 24 óra alatt a kontroll állatoknál 100%-os pusztulást idéztünk elő. Az állatok fertőzéséhez használt S. aureus tenyésztet 5%-os vizes sertésgyomor-mucinnal a kívánt baktérium-sűrűsége hígítottuk. Orális alkalmazáshoz a vegyületeket 0,25%-os vizes Methocelben (Methocel: hidroxipropil-metil-cellulóz, E 15 Premium, Dow Chemical Company) feloldottuk vagy szuszpendáltuk, vagy szubkután módon 5% dimetil-szulfidot tartalmazó (Fischer Scientific Company, Fairlawn, NJ), steril desztillált vizet adagoltunk. Fertőzés után egy órával és négy órával az egereknek gyógyszerkészítményt adtunk. A pusztulást a fertőzés utáni 7. napon naponta feljegyeztük. Minden kezelt csoportban a fertőzés utáni 7. napon kapott túlélők számából meghatároztuk az ED₅₀-t, azt a dózist, amely az egereknél 50%-os védelmet nyújt (Litchfield, J. T. és Wilderson, Egyszerű módszer a dózishatás kiértékelési vizsgálatokhoz, J. Pharmacol Exp. Ther. 96:99–113).

IV. táblázat

Minimális gátlási koncentráció in vitro meghatározása

Példa száma	Minimális gátlási koncentráció (µg/mL) Staphylococcus aureus	Escherichia coli
1	1	>128
2	4	>128
3	2	>128
5	>128	>128
6	1	>128
7	2	>128
8	2	>128
10	8	>128
11	1	>128
12	8	>128
13	8	>128
14	0.1	>128
15	4	>128
16	8	>128
17	4	>128
18	8	>128
19	0.5	>128
20	16	>128
21	16	>128
22	16	>128
23	1	>128
24	4	>128
25	16	>128
26	16	>128

V. táblázat

A (I) általános képletű vegyületek Staphylococcus Aureus mikroorganizmusra kifejtett in vivo hatásának vizsgálata egereken

Példa száma	ED ₅₀ (mg/kg) Orális adagolás	Szubkután adagolás
1	1.3	0.8
2	3.5	2.8
3	6.4	5.1
5	NT	NT
6	3.1	2.1
7	>90	>90
8	3.8	2.5
10	NT	NT
11	2.9	1.9
12	NT	NT
13	>90	>90
14	14.1	9.1
15	>90	11.8
16	>90	>90
17	26.4	36.2
18	33.3	14.6
19	>80	>80
20	>90	>90
21	>90	>90
22	>90	>90
24	>90	>90
25	>90	>90
26	>90	>90

NT = nem vizsgált

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására, amikor is a vegyületek (I) izomerként vagy racém elegyként fordulhatnak elő – a képletben



- 5 B jelentése –N–C–R₃ képletű csoport, ahol
- 10 R₄ jelentése hidrogénatom,
R₅ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport;
R₇ jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport,
- 15 R₁ hidrogénatomot jelent, vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot, vagy egy halogénatommal helyettesített fenilcsoportot is jelenthet, ha R₂ és R₃ egyike ciano- vagy karboxamido-csoport, másika hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy
- 20 R₁ az R₂-vel együtt az (a) képletű 6 tagú gyűrű megfelelő részét jelenti, ahol m értéke 2, x' jelentése –CH₂–, s az
- R₃ jelentése ez esetben hidrogénatom;
R₂ és R₃ egymástól függetlenül egy-egy elektronvonzó csoport, mely ciano-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomos alkanoil-, 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy karboxamido-csoport lehet, egyikük jelenthet továbbá hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot is, feltéve, hogy ez esetben R₂ és R₃ közül a másik jelentése nitro-, ciano- vagy karboxamidocsoport, vagy R₂ és R₃ egyike hidrogénatom, másika formil-, 1–4 szénatomos alkilszulfonil- vagy alkoxikarbonil-csoport, vagy
- 25 R₂ és R₃ együttesen 5- vagy 6-tagú (b) általános képletű gyűrűt jelentenek, ahol
- n értéke 2 vagy 3,
X jelentése –CH₂– vagy oxigénatom
- 30 azzal jellemezve, hogy
- a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
- B és R₇ jelentése a tárgyi körben megadott,
R₁ jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy egy halogénatommal helyettesített fenilcsoport,
- 45 R₂ és R₃ egyike hidrogénatom, vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport, másika cianocsoportot jelent,
- vagy
- 50 R₂ és R₃ egyike hidrogénatom, másika 1–4 szénatomos alkilszulfonil- vagy alkoxikarbonil-csoport, mimellett R₁ jelentése csak hidrogénatom lehet,
- egy (II) általános képletű vegyületet egy
- 55
$$\begin{array}{c} O \\ || \\ (C_2H_5O)_2P-CHR_2 \\ | \\ R_3 \end{array}$$
- 60 általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletekben B, R₇, R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti, vagy
- b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol B és R₇ jelentése a fentiekben megadott,
R₁ jelentése hidrogénatom,
- 65 R₂ és R₃ egymástól függetlenül egy-egy, a fentiekben

meghatározott elektronvonzó csoportot jelent, vagy

R_2 és R_3 közül az egyik nitrocsoport, a másik pedig hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

egy (II) általános képletű vegyületet egy $R_2R_3CH_2$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletekben R_1 , R_2 , R_3 , R_7 és B jelentése az előbb megadott, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

B és R_7 jelentése a fentiekben megadott,

R^1 jelentése hidrogénatom,

R_2 és R_3 (b) képletű csoport, vagy

R_2 és R_3 egyike hidrogénatom, másika formilcsoport,

egy (II) általános képletű vegyületet egy (VII) általános képletű ciklusos yliddel, vagy egy (VII') általános képletű ylíd védett alakjával reagáltatunk – a képletekben

X és n jelentése a fentiekben megadott,

$\emptyset$ pedig fenilcsoportot jelent,

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol B és R_7 jelentése a fentiekben megadott, R_1 és R_2 együttesen az (a) képletű csoport megfelelő részét jelenti – a képletben R_3 jelentése hidrogénatom, X^1 jelentése $-CH_2$ -csoport, m jelentése 2-, egy (II) általános képletű vegyületet egy $(CH_3)_2N-CH_2-N(CH_3)_2$ képletű vegyülettel reagáltatunk, majd a kapott intermediér vegyületet egy acetecetsav-alkilészterrel reagáltatjuk, majd savanyítás után dekarboxilezést hajtunk végre,

és kívánt esetben egy a) vagy b) eljárással kapott nitrilt amiddá hidrolizálunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$$\begin{array}{c} O \\ || \\ B \end{array}$$

B jelentése $-NHCR_5$ és a képletben

R_5 jelentése $-CH_3$ csoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R_2 jelentése az 1. igénypontban meghatározott valamely elektronvonzó vagy nitrocsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R_2 jelentése cianocsoport, illetve nitrocsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R_3 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

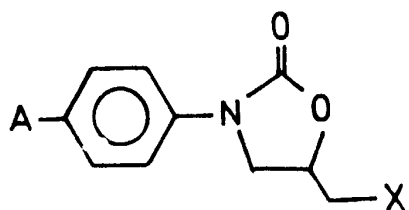
8. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás (I)-N-{3-[4-(E-1-metil-2-ciano-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil}-acetamid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont szerinti d) eljárás (I)-N-{3-[4-(3-oxo-1-ciklohexén-1-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil}-acetamid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

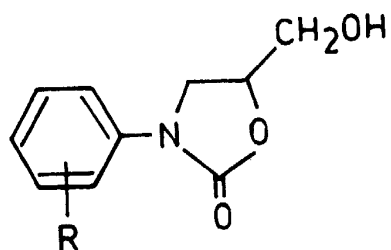
10. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás (I)-N-{3-[4-(E-2-nitro-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil}-acetamid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

11. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás (I)-N-{3-[4-(E-1-metil-2-nitro-etenil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil}-acetamid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

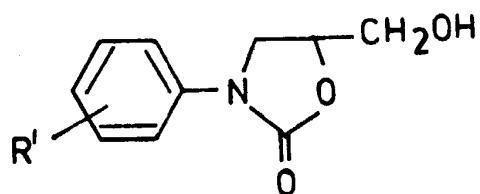
12. Eljárás antibakteriális hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamilyen 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^7 és B jelentése az 1. igénypontban megadott – a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyászati készítményeké alakítunk.



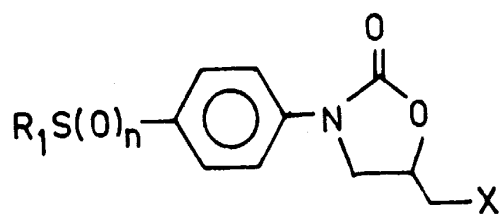
(A)



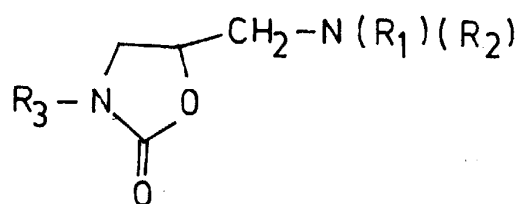
(B)



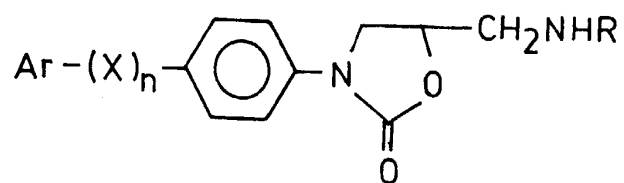
(C)



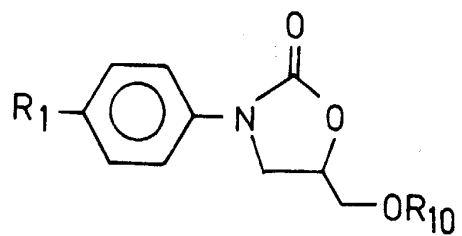
(D)



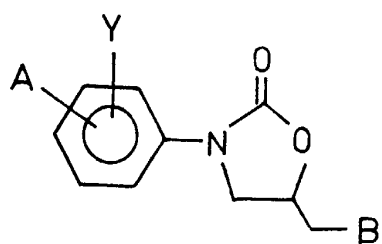
(E)



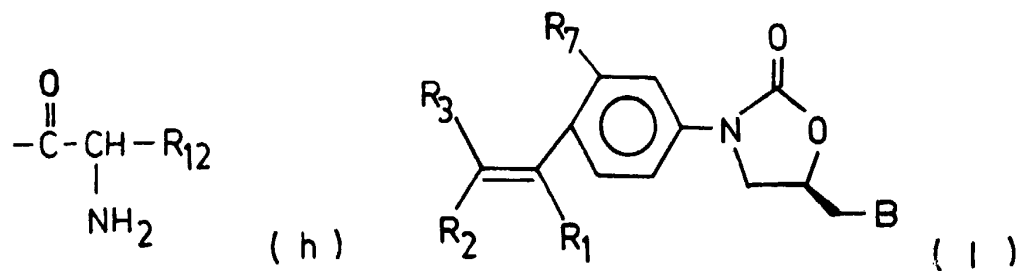
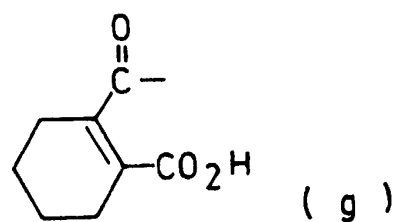
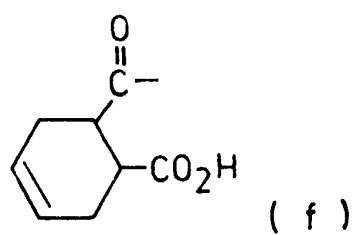
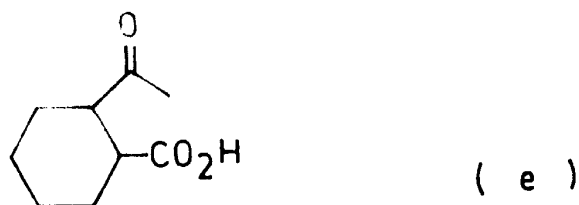
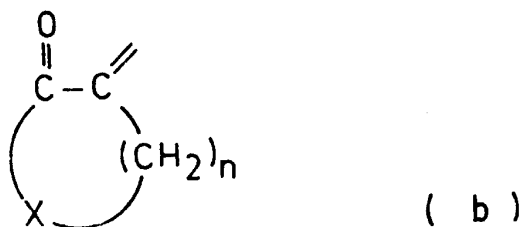
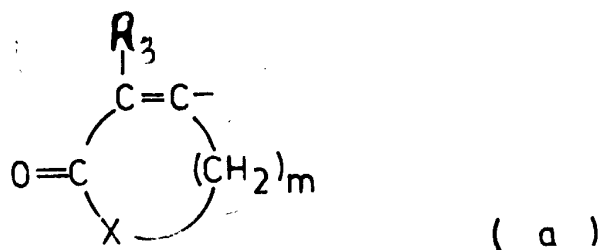
(F)



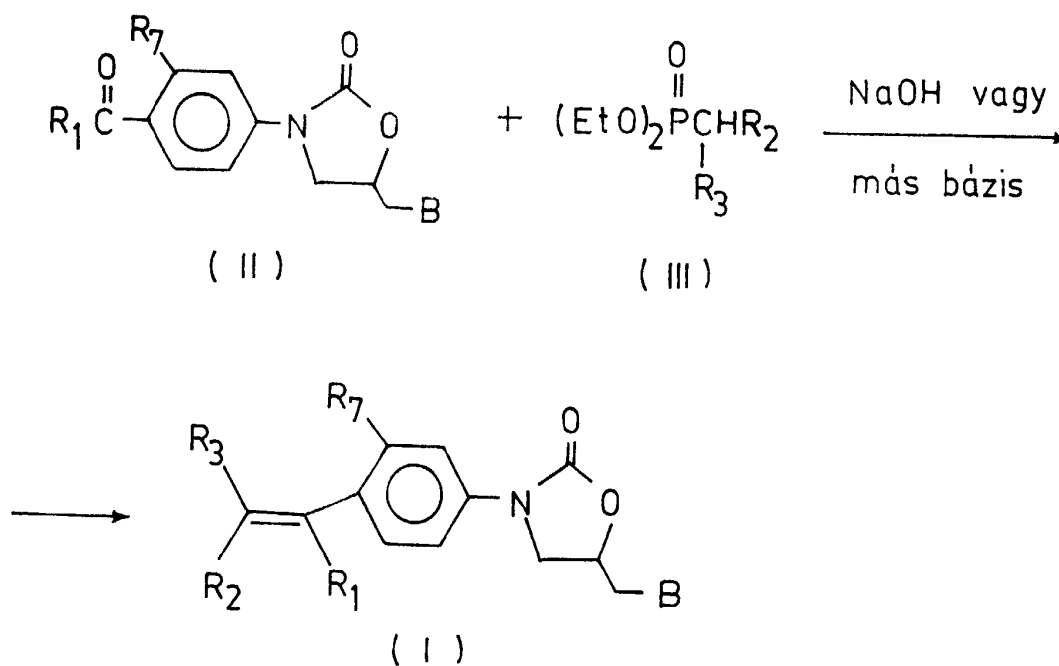
(G)



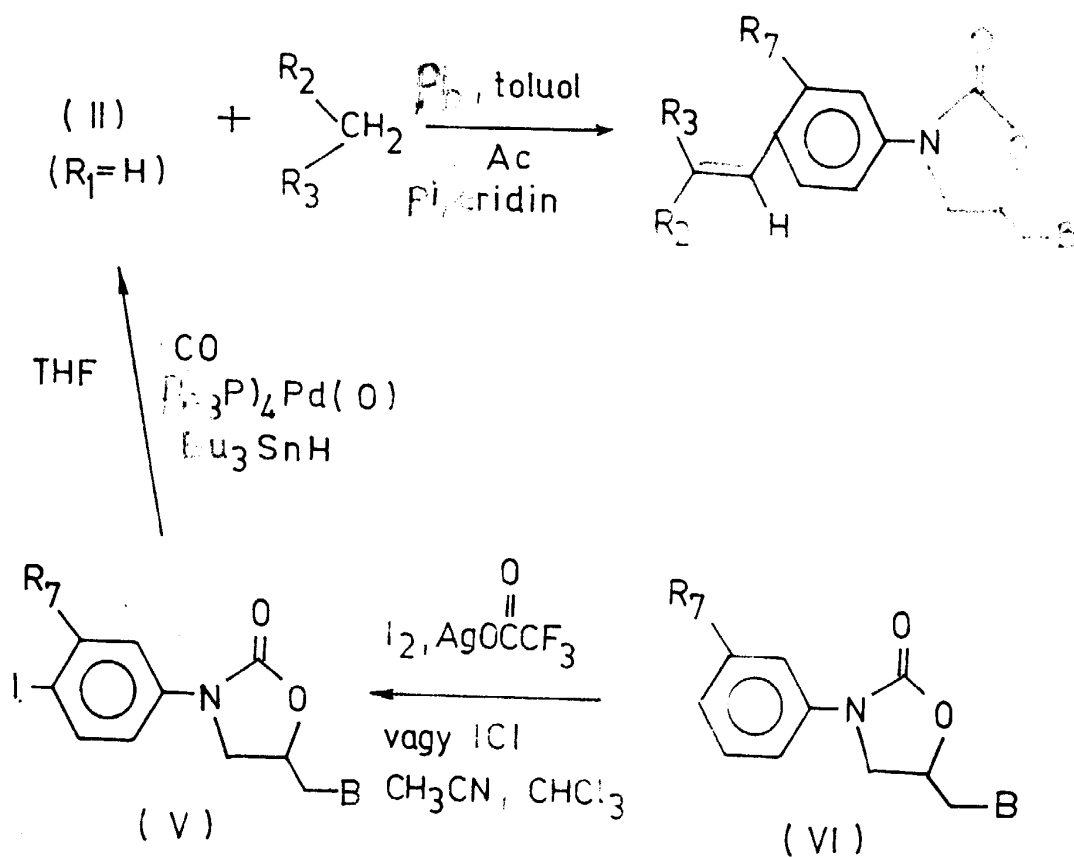
(H)



A_j reakcióvázlat



B_j reakcióvázlat



Cj reakcióvázlat

