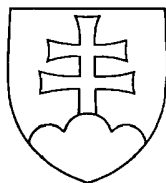


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

# ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

# 59-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07D 413/04,**  
**C 07D 491/048,**  
**C 07D 495/04,**  
**C 07D 263/20,**  
**A 61K 31/34,**  
**A 61K 31/38,**  
**A 61K 31/395,**  
**A 61K 31/42**

- (22) Dátum podania: 15.01.97  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 19601264.3  
(32) Dátum priority: 16.01.96  
(33) Krajina priority: DE  
(40) Dátum zverejnenia: 10.09.97  
(86) Číslo PCT:

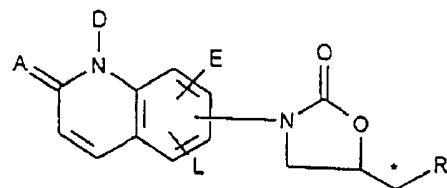
(71) Prihlasovateľ: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Riedl Bernd, Dr., Wuppertal, DE;  
Häbich Dieter, Dr., Wuppertal, DE;  
Stolle Andreas, Dr., Wuppertal, DE;  
Ruppelt Martin, Dr., Wuppertal, DE;  
Bartel Stephan, Dr., Bergisch Gladbach, DE;  
Guarnieri Walter, Dr., Zülpich, DE;  
Endermann Rainer, Dr., Wuppertal, DE;  
Kroll Hein-Peter, Dr., Wuppertal, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Pyrido-anelované tienyl- a furanyl-oxazolidi-nóny, spôsob ich výroby, ich použitie a farmaceutický prostriedok tieto látky obsahujúci**

(57) Anotácia:

Opísané sú pyrido-anelované tienyl- a furanyl-oxazolidi-nóny všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená O, S alebo SO<sub>2</sub>, substituenty D, G, E a L sú rovnaké alebo rôzne a aspoň jeden z ich znamená N, ostatné znamenajú zvyšok -CR<sup>2</sup>, význam ostatných substituentov je uvedený v patentových nárokoch, spôsob ich výroby a ich použitie ako liekov, obzvlášť ako antibakteriálnych liekov a farmaceutický prostriedok tieto látky obsahujúci.



(I)

# PYRIDO-ANELOVANÉ TIENYL- A FURANYL-OXAZOLIDINÓNY, SPÔSOB ICH VÝROBY, ICH POUŽITIE A FARMACEUTICKÝ PROSTRIEDOK TIETO LÁTKY OBSAHUJÚCI

## Oblasť techniky

Vynález sa týka pyrido-anelovaných tienyl- a furanyl -oxazolidinónov, spôsobu ich výroby a ich použitia ako liekov, obzvlášť ako antibakteriálnych liekov.

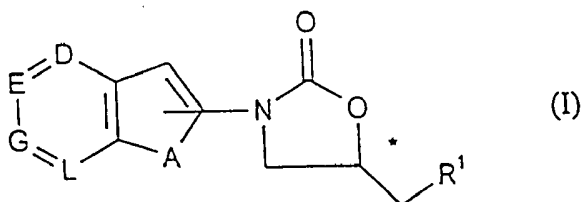
## Doterajší stav techniky

N-aryloxazolidinóny s antibakteriálnymi účinkami sú napríklad známe z publikácie EP 311 090 a US 4 705 799. Okrem toho sú známe 3-(N-substituované)-fenyl-5-β-amidometyl-oxazolidín-2-óny z EP 609 905 A1.

Ďalej sú v PCT-A-93 08 179 popísané deriváty oxazolidinónu s inhibičným účinkom na monoaminoxidázu a v EP 645 376 s účinkom ako antagonistu adhézných receptorov.

## Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu sú pyrido-anelované tienyl- a furanyl-oxazolidinóny všeobecného vzorca I



v ktorom

A znamená kyslíkový atóm, atóm síry alebo skupinu  $\text{SO}_2$ ,

D, E, G a L sú rovnaké alebo rôzne a aspoň jeden z týchto substituentov znamená dusíkový atóm a ostatné znamenajú zvyšok vzorca  $-\text{CR}^2$ ,

pričom

$\text{R}^2$  znamená vodíkový atóm, kyanoskupinu, nitroskupinu, karboxylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú, acylovú alebo alkoxylovú skupinu s až 7 uhlíkovými atómami, atóm halogénu alebo skupinu vzorca  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{R}^8$  alebo  $-\text{S}(\text{O})_a\text{R}^9$ ,

pričom

$\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$  a  $\text{R}^8$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami,

a znamená číslo 0, 1 alebo 2 a

$\text{R}^9$  znamená fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami a

$\text{R}^1$  znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca  $-\text{OR}^{10}$ ,  $\text{O}-\text{SO}_2\text{R}^{11}$  alebo  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,

pričom

$\text{R}^{10}$  znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami alebo ochrannú skupinu hydroxyskupiny,

$\text{R}^{11}$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami a

R<sup>12</sup> a R<sup>13</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkoxylovú skupinu so vždy až 8 uhlíkovými atómami alebo ochrannú skupinu aminoskupiny,

alebo

R<sup>12</sup> alebo R<sup>13</sup> znamenajú skupinu vzorca -CO-R<sup>14</sup>, -CS-R<sup>14'</sup>, P(O)(OR<sup>15</sup>)(OR<sup>16</sup>) alebo -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>,

pričom

R<sup>14</sup> a R<sup>14'</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxyskupinu s až 8 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo benzyloxyskupinu, alebo

priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná kyanoskupinou, atómom halogénu alebo trifluórmetylovou skupinou alebo

priamu alebo rozvetvenú tioalkylovú alebo acylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami, alebo

skupinu vzorca -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>

pričom

R<sup>18</sup> a R<sup>19</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami,

alebo

päťčlenný aromatický heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a/alebo kyslík,

R<sup>15</sup> a R<sup>16</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami a

R<sup>17</sup> znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

a ich soli.

Fyziologicky neškodné soli nových pyrido-anelovaných tienyl- a furanyl-oxazolidinónov môžu byť soli týchto látok podľa predloženého vynálezu s minerálnymi kyselinami, karboxylovými kyselinami alebo sulfónovými kyselinami. Obzvlášť výhodné sú napríklad soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou etánsulfónovou, kyselinou toluénsulfónovou, kyselinou benzénsulfónovou, kyselinou naftaléndisulfónovou, kyselinou octovou, kyselinou propiónovou, kyselinou mliečnou, kyselinou vínnou, kyselinou citrónovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou alebo kyselinou benzoovou.

Ako soli je možné uviesť soli s bežnými bázami, ako sú napríklad soli s alkalickými kovmi, výhodne sodné alebo draselné soli, soli s kovmi alkalických zemín, výhodne vápenaté a horečnaté soli alebo amóniové soli, odvodené od amoniaku alebo organických amínov, ako je napríklad dietylamín, trietylamín, etyldiizopropylamín, prokaín, dibenzylamín, N-metylmorfolín, dihydroabietylamín, 1-efenamín alebo metylpiperidín.

Ako soli môžu okrem toho fungovať tiež reakčné produkty s alkyhalogenidmi s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť alkyljodidy s 1 až 4 uhlíkovými atómami.

Ochranné skupiny hydroxyskupín znamenajú v rámci vyššie uvedenej definície všeobecne ochrannú skupinu zo skupiny zahrňujúcej trimetylsilylovú

skupinu, triizopropylsilylovú skupinu, terc.-butyl-dimetylsilylovú skupinu, benzylovú skupinu, benzyloxykarbonylovú skupinu, 2-nitrobenzylovú skupinu, 4-nitrobenzylovú skupinu, terc.-butyloxykarbonylovú skupinu, allyloxykarbonylovú skupinu, 4-metoxybenzylovú skupinu, 4-metoxybenzyloxykarbonylovú skupinu, tetrahydropyranylovú skupinu, formylovú skupinu, acetylovú skupinu, trichlóracetylovú skupinu, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu, metoxyetoxymetylovú skupinu, [2-(trimetylsilyl)etoxy]metylovú skupinu, benzoylovú skupinu, 4-metylbenzoylovú skupinu, 4-nitrobenzoylovú skupinu, 4-fluórbenzoylovú skupinu, 4-chlórbenzoylovú skupinu alebo 4-metoxybenzoylovú skupinu. Výhodná je acetylová skupina, terc.-butyldimetylsilylová skupina alebo tetrahydropyranylová skupina.

Ochranné skupiny aminoskupín v rámci predloženého vynálezu sú bežné, v chémii peptidov používané ochranné skupiny aminoskupín.

K týmto patrí výhodne benzyloxykarbonylová skupina, 2,4-dimetoxybenzyloxykarbonylová skupina, 4-metoxybenzyloxykarbonylová skupina, metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina, terc.-butoxykarbonylová skupina, allyloxykarbonylová skupina, ftaloylová skupina, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová skupina, fluorenyl-9-metoxykarbonylová skupina, formylová skupina, acetylová skupina, 2-chlóracetylová skupina, 2,2,2-trifluóracetylová skupina, 2,2,2-trichlóracetylová skupina, benzoylová skupina, 4-chlórbenzoylová skupina, 4-brómbenzoylová skupina, 4-nitrobenzoylová skupina, ftalimid skupina, izovaleroylová skupina, benzyloxymetylénová skupina, 4-nitrobenzylová skupina, 2,4-dinitrobenzylová skupina, 4-nitrofenylová skupina, 4-metoxyfenylová skupina alebo trifenylmetylová skupina.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu existovať v stereoizomérnych formách, ktoré sa vyskytujú buď ako obraz a zrkadlový obraz (enantioméry) alebo nie ako obraz a zrkadlový obraz (diastereoméry). Vynález sa týka ako enantiomérov, tak tiež diastereomérov a ich zmesí, ktoré sa môžu pomocou známych spôsobov rozdeliť na stereoizoméne jednotné súčasti.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I,

v ktorom

A znamená kyslíkový atóm, atóm síry alebo skupinu  $\text{SO}_2$ ,

D, E, G a L sú rovnaké alebo rôzne a aspoň jeden z týchto substituentov znamená dusíkový atóm a ostatné znamenajú zvyšok vzorca  $-\text{CR}^2$ ,

pričom

$\text{R}^2$  znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, atóm fluóru, chlóru alebo brómu a

$\text{R}^1$  znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca  $-\text{OR}^{10}$ ,  $\text{O}-\text{SO}_2\text{R}^{11}$  alebo  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,

pričom

$\text{R}^{10}$  znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

$\text{R}^{11}$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu a

$\text{R}^{12}$  a  $\text{R}^{13}$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cyklopropylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkoxylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami, terc.-butoxykarbonylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

alebo

$\text{R}^{12}$  alebo  $\text{R}^{13}$  znamenajú skupinu vzorca  $-\text{CO}-\text{R}^{14}$ ,  $-\text{CS}-\text{R}^{14'}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$  alebo  $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ ,

pričom

R<sup>14</sup> a R<sup>14'</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxy skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo benzyloxyskupinu, alebo

priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná kyanoskupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu alebo trifluórmetylovou skupinou, alebo

priamu alebo rozvetvenú tioalkylovú alebo acylovú skupinu so vždy až 5 uhlíkovými atómami, alebo

skupinu vzorca -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>

pričom

R<sup>18</sup> a R<sup>19</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami,

alebo

izoxazolylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu, pyrylovú skupinu, oxazolylovú skupinu alebo imidazolylovú skupinu,

R<sup>15</sup> a R<sup>16</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami a

R<sup>17</sup> znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

a ich soli.

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I,

v ktorom

A znamená kyslíkový atóm, atóm síry alebo skupinu  $\text{SO}_2$ ,

D, E, G a L sú rovnaké alebo rôzne a aspoň jeden z týchto substituentov znamená dusíkový atóm a ostatné znamenajú zvyšok vzorca  $-\text{CR}^2$ ,

pričom

$\text{R}^2$  znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo atóm fluóru a

$\text{R}^1$  znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca  $-\text{OR}^{10}$ ,  $\text{O}-\text{SO}_2\text{R}^{11}$  alebo  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,

pričom

$\text{R}^{10}$  znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

$\text{R}^{11}$  znamená metylovú skupinu, etylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo toluloylovú skupinu a

$\text{R}^{12}$  a  $\text{R}^{13}$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cyklopropylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkoxylovú skupinu so vždy až 5 uhlíkovými atómami, terc.-butoxykarbonylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

alebo

$\text{R}^{12}$  alebo  $\text{R}^{13}$  znamenajú skupinu vzorca  $-\text{CO}-\text{R}^{14}$ ,  $-\text{CS}-\text{R}^{14'}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$  alebo  $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ ,

pričom

R<sup>14</sup> a R<sup>14'</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxykupinu s až 5 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo benzyloxyskupinu, alebo

priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná kyanoskupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu alebo trifluórmetylovou skupinou, alebo

priamu alebo rozvetvenú tioalkylovú alebo acylovú skupinu so vždy až 4 uhlíkovými atómami, alebo

skupinu vzorca -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>

pričom

R<sup>18</sup> a R<sup>19</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami,

alebo

izoxazolylovú skupinu, furylovú skupinu, oxazolylovú skupinu alebo imidazolylovú skupinu,

R<sup>15</sup> a R<sup>16</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu a

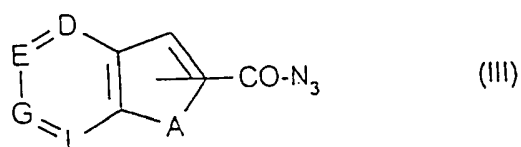
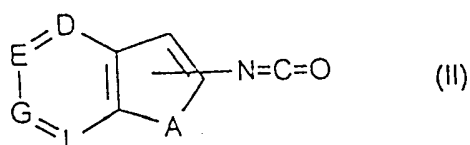
R<sup>17</sup> znamená metylovú skupinu alebo fenylovú skupinu,

a ich soli.

Celkom obzvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom je oxazolidinónový zvyšok naviazaný na polohe 2 na päťčlenný heterocyklus.

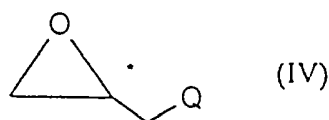
Predmetom predloženého vynálezu je ďalej spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa

(A) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecných vzorcov II alebo III



v ktorých majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam,

s kombináciou bromid lítny/ $(C_4H_9)_3P(O)$  a s epoxidmi všeobecného vzorca IV



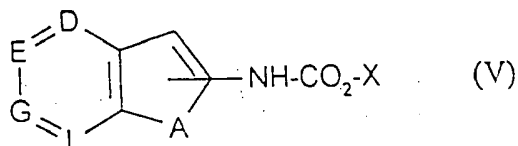
v ktorom

Q znamená acyloxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

v inertnom rozpúšťadle, prípadne za prítomnosti bázy,

a v prípade, že  $R^1 = OH$ , sa typickým zmydelnením esteru alebo typickou reesterifikáciou uvoľní hydroxylová funkcia, alebo sa

(B) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca V



v ktorom majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam a

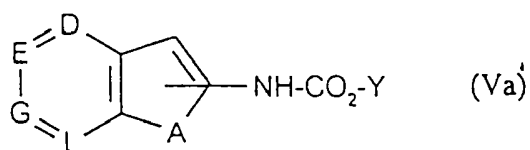
X znamená typickú ochrannú skupinu, výhodne benzylovú skupinu,

v inertných rozpúšťadlách a za prítomnosti bázy, ako je napríklad lítium-alkylén, lítium-N-alkylamid alebo lítium-N-silylalkylamid, výhodne N-butyllítium,

s epoxidmi všeobecného vzorca IV,

alebo

(C) v prípade, že  $R^1 = OH$ , sa najprv prevedú zlúčeniny všeobecného vzorca III odštiepením dusíka v alkoholoch na zlúčeniny všeobecného vzorca Va



v ktorom majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam a

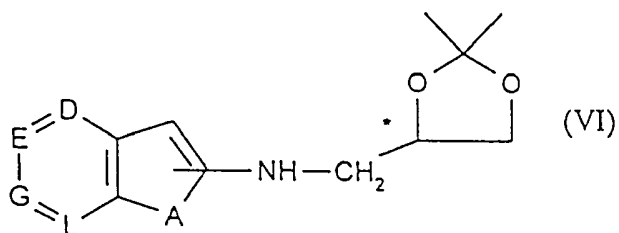
Y znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, výhodne n-butylovú skupinu,

a v druhom kroku sa rovnako ako je popísané v odstavci (A) nechá reagovať v inertných rozpúšťadlách za prítomnosti bázy, výhodne lítium-N-alkylamidov

alebo lítium-N-silylalkylamidov alebo n-butyllítia s epoxidmi všeobecného vzorca IV,

alebo sa

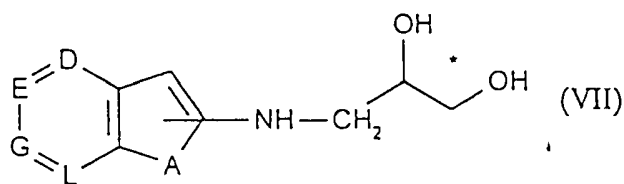
(D) zlúčeniny všeobecného vzorca VI



v ktorom majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam,

nechajú reagovať buď priamo s kyselinami a dietylésterom kyseliny uhličitej,

alebo sa najprv vyrobia reakciou zlúčenín všeobecného vzorca VI s kyselinami zlúčeniny všeobecného vzorca VII

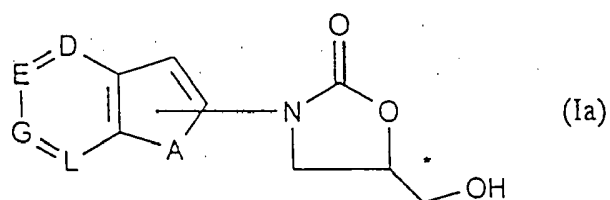


v ktorom majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam,

a potom sa cyklizujú za prítomnosti pomocného prostriedku v inertných rozpúšťadlách,

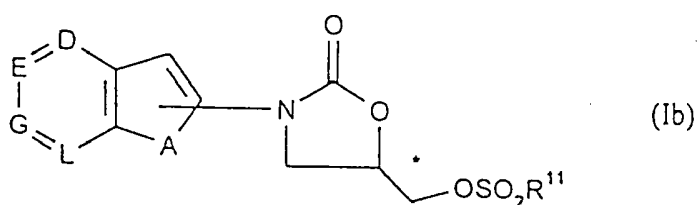
alebo sa

(E) najprv prevedú zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



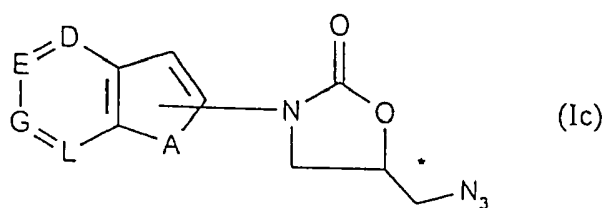
v ktorom majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam,

reakciou s chloridmi kyseliny alkylsulfónovej s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo kyseliny fenylsulfónovej v inertných rozpúšťadlách a za prítomnosti bázy, na zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca Ib



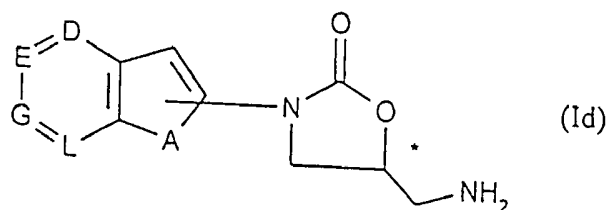
v ktorom majú A, D, E, G, L a R<sup>11</sup> vyššie uvedený význam,

potom sa vyrobia reakciou s azidom sodným v inertných rozpúšťadlách azidy všeobecného vzorca Ic



v ktorom majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam,

v ďalšom kroku sa reakciou s  $(C_1-C_4-O)_3P$  alebo  $PPh_3$ , výhodne s  $(CH_3O)_3P$  v inertných rozpúšťadlách a s kyselinami prevedú na amíny všeobecného vzorca Id



v ktorom majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam,

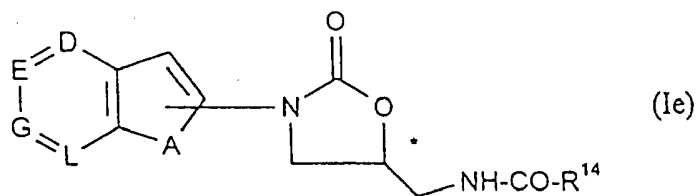
a reakciou s acetánhydridom alebo s inými acylačnými činidlami všeobecného vzorca VIII



v ktorom má  $R^{14}$  vyššie uvedený význam a

$R^{20}$  znamená atóm halogénu, výhodne chlóru alebo zvyšok  $-OCOR^{14}$ ,

sa v inertných rozpúšťadlách vyrobia zlúčeniny všeobecného vzorca Ie



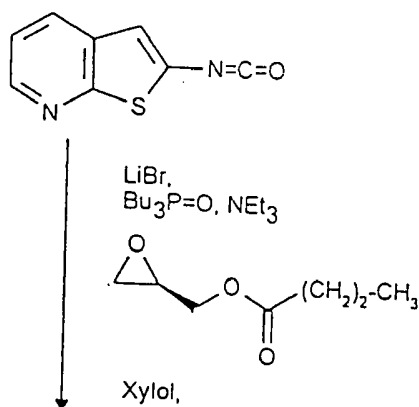
v ktorom majú A, D, E, G, L a  $R^{14}$  vyššie uvedený význam,

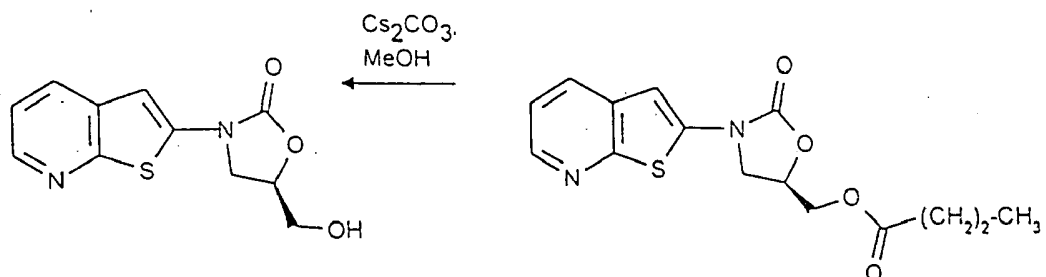
a v prípade, že  $R^1 = NR^{12}-CSR^{14}$ , sa zlúčeniny všeobecného vzorca I d nechajú reagovať s etylditiokarbonylátom a trietylaminom a v prípade, že  $R^1 = NR^{12}-CS-NR^{18}R^{19}$ , nechajú reagovať s tioizokyanátmi,

v prípade S-oxidov sa vykoná oxidácia pomocou bežných metód,

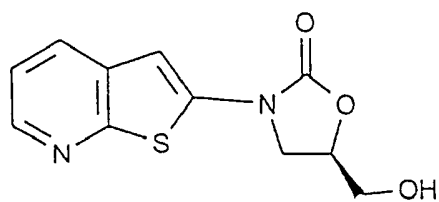
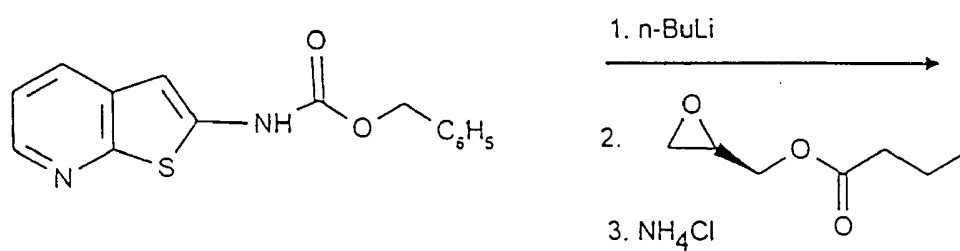
prípadne sa ďalšie substituenty alebo už prítomné funkčné skupiny zavedú, prípadne derivatizujú pomocou bežných metód, ako je napríklad alkylácia, redox reakcia, substitučná reakcia a/alebo zmydelnenie alebo zavedenie a odbúranie ochranných skupín.

Spôsob podľa predloženého vynálezu je možné napríklad znázorniť pomocou nasledujúcej reakčnej schémy.

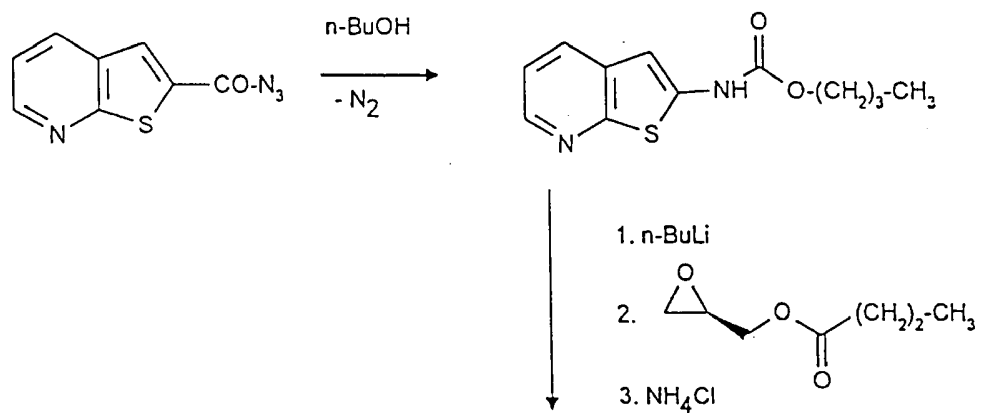


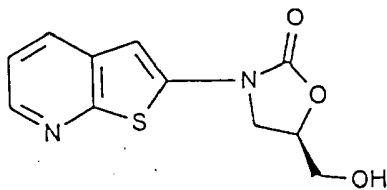


[B]

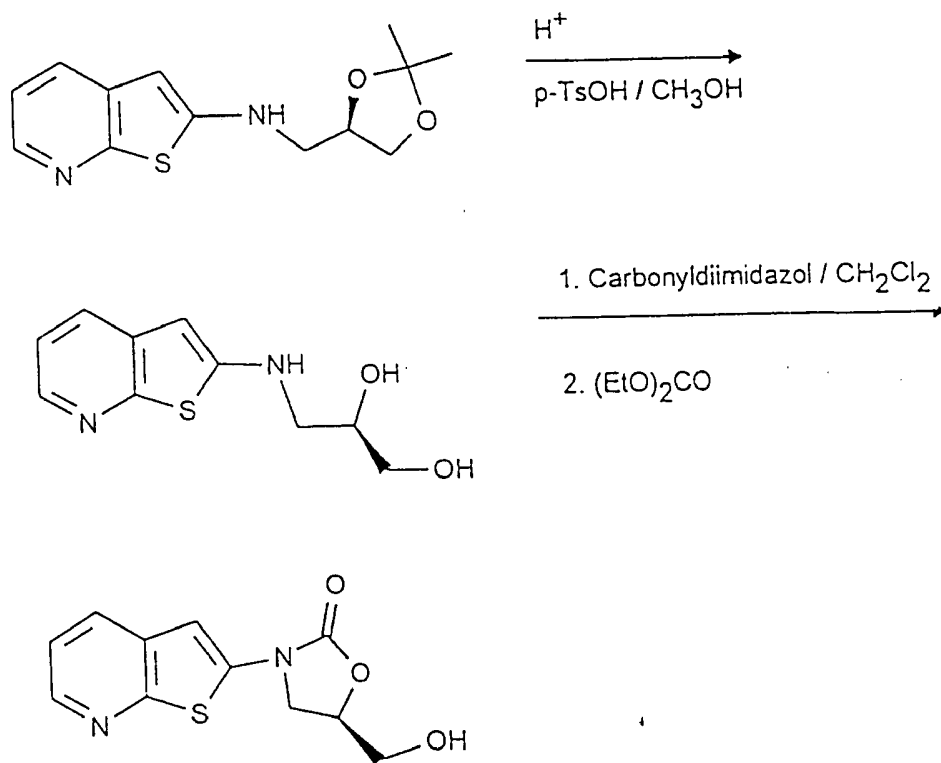


[C]

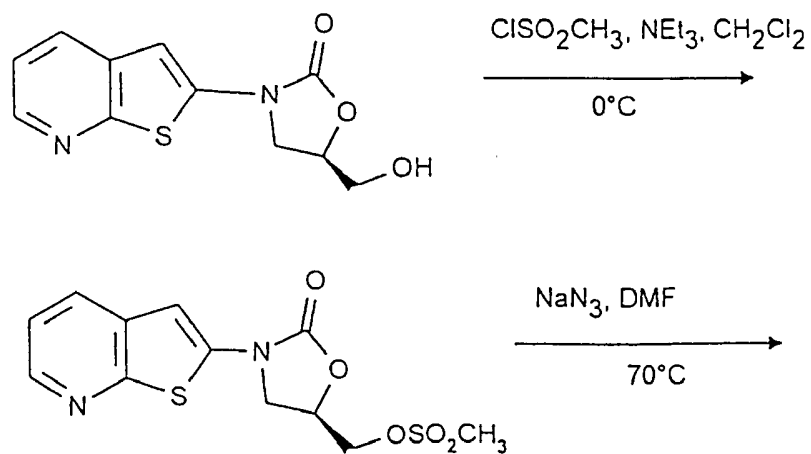


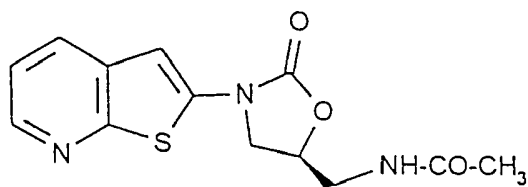
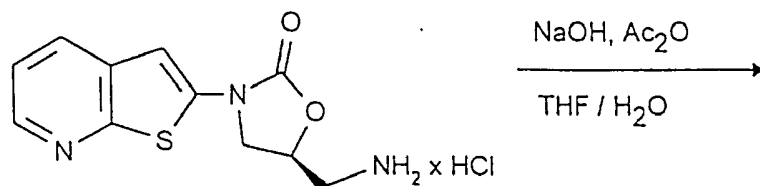
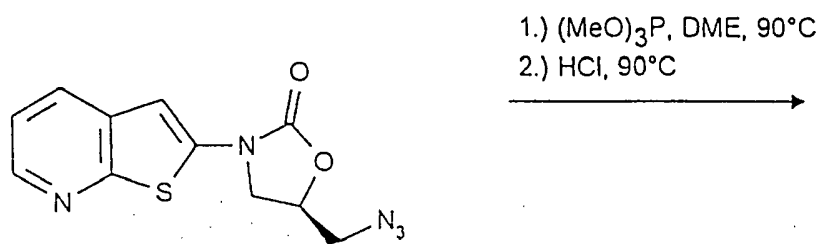


[D]



[E]





Ako rozpúšťadlá sú vhodné v závislosti od jednotlivých krokov spôsobu bežné rozpúšťadlá, ktoré sa za reakčných podmienok nemenia. K týmto patria výhodne alkoholy, ako je napríklad metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol alebo izopropylalkohol, étery, ako je napríklad dietyléter, dioxan, 1,2-dimetoxyetán, tetrahydrofurán, glykoldimetyléter alebo terc.-butylmetyléter, ketóny, ako je napríklad acetón alebo butanón, amidy, ako je napríklad dimetylformamid alebo triamid kyseliny hexametylfosforečnej, uhľovodíky, ako je napríklad hexán, benzén, dichlórbenzén, xylén alebo toluén a ďalej dimetylsulfoxid, acetonitril, etylester kyseliny octovej, halogénované uhľovodíky, ako je napríklad metylénchlorid, chloroform alebo tetrachlórmetán alebo pyridín, pikolín alebo N-metylpiperidín. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel.

Ako bázy sú vhodné v závislosti od jednotlivých krokov postupu bežné anorganické alebo organické bázy. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov, ako je napríklad hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, uhličitan alkalických kovov, ako je napríklad uhličitan sodný alebo uhličitan

draselný, alkoholáty alkalických kovov, ako je napríklad etanolát sodný, etanolát draselný, metanolát sodný alebo metanolát draselný, organické amíny, ako je napríklad etyldiizopropylamín, trietylamin, pikolín, pyridíny alebo N-metylpiperidín, amidy, ako je napríklad lítiumdiizopropylamid alebo amid sodný, alebo lítium-N-silylalkylamidy, ako je napríklad lítium-N-(bis)trimetyl-silylamid alebo lítiumalkyly, ako je napríklad n-butyllítium.

Bázy sa používajú v množstve 1 mól až 10 mól, výhodne 1 mól až 3 mól, vzťahujúc na 1 mól zlúčenín všeobecných vzorcov II, III, IV a Va.

Všetky reakcie sa vykonávajú všeobecne za normálneho, zvýšeného alebo zníženého tlaku, napríklad 0,05 až 0,5 MPa. Zvyčajne sa pracuje za normálneho tlaku.

Spôsob (A) sa vykonáva výhodne v xyléne alebo dichlórbenzéne, prípadne za prítomnosti trietylaminu, za varu pod spätným chladičom.

Bázou katalyzovaná reesterifikácia sa vykonáva s niektorým z vyššie uvedených alkoholov, výhodne s metylalkoholom, pri teplote v rozmedzí  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , výhodne pri teplote miestnosti.

Ako bázy sú vhodné všeobecne hydrogénuhličitan sodný, metanolát sodný, hydrazínhydrát, uhličitan draselný alebo uhličitan cézny. Výhodný je uhličitan cézny.

Spôsob (B) sa vykonáva v niektorom z vyššie uvedených éterov s lítiumalkylovými zlúčeninami alebo s lítium-N-silylamidmi, ako je napríklad n-butyllítium, lítiumdiizopropylamid alebo lítium-bis-trimetylsilylamid, výhodne v tetrahydrofuráne a s lítium-bis-trimetylsilylamidom alebo n-butyllítium, pri teplote v rozmedzí  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , výhodne  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Pre spôsob (C) sa hodia pre 1. krok výhodne vyššie uvedené alkoholy, v prípade nasledujúcej cyklizácie tetrahydrofurán.

Ako bázy pre cyklizáciu sú vhodné predovšetkým vyššie uvedené lítium-N-silylalkylzlúčeniny alebo n-butyllítium. Obzvlášť výhodné je n-butyllítium.

Prvý reakčný krok sa vykonáva pri teplote varu zodpovedajúceho alkoholu, cyklizácia sa vykonáva v teplotnom rozmedzí -70 °C až teplota miestnosti.

Cyklizácia (D) sa vykonáva za prítomnosti pomocného prostriedku a/alebo za prítomnosti kyseliny.

Ako kyseliny sú vhodné všeobecne anorganické kyseliny, ako je napríklad kyselina chlorovodíková alebo kyselina sírová, alebo organické karboxylové kyseliny s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituované fluórom, chlórrom a/alebo brómom, ako je napríklad kyselina octová, kyselina trifluóroctová, kyselina trichlóroctová alebo kyselina propiónová, alebo tiež sulfónové kyseliny s alkylovými zvyškami s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ako je napríklad kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina benzénsulfónová alebo kyselina toluénsulfónová. Obzvlášť výhodná je kyselina chlorovodíková.

Kyseliny sa používajú v množstve 1 mól až 10 mól, výhodne 1 mól až 2 mól, vzťahujúc na 1 mól zlúčeniny všeobecného vzorca VI.

Ako pomocné činidlá sú vhodné bežné reagenty ako je fosgén, karbonyldiimidazol, dietyléster kyseliny uhličitej alebo trichlórmetyléster kyseliny chlórnavčej. Výhodný je karbonyldiimidazol, dietyléster kyseliny uhličitej a trichlórmetyléster kyseliny chlórnavčej.

Ako rozpúšťadlá sú vhodné vyššie uvedené halogénované uhľovodíky, výhodný je metylénchlorid.

Cyklizácie sa vykonávajú všeobecne pri teplote v rozmedzí -20 °C až 100 °C, výhodne -20 °C až teplota miestnosti.

Acylácia (E) sa vykonáva všeobecne v niektorom z vyššie uvedených éterov alebo halogénovaných uhľovodíkov, výhodne v tetrahydrofuráne alebo metylénchloride pri teplote v rozmedzí  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , výhodne  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  až teplota miestnosti.

Redukcia sa vykonáva všeobecne pomocou hydridov v inertných rozpúšťadlách alebo pomocou bóranov, dibóranov alebo ich komplexných zlúčenín.

Redukcie sa môžu vykonávať všeobecne vodíkom vo vode alebo v inertných organických rozpúšťadlách, ako sú alkoholy, étery alebo halogénované uhľovodíky, alebo v ich zmesiach, za použitia katalyzátorov, ako je Raney - nikle, paládium, paládium na živočíšnom uhlí, alebo hydridy alebo bóran v inertných rozpúšťadlách, prípadne za prítomnosti katalyzátora.

Výhodne sa redukcia vykonáva pomocou hydridov, ako sú komplexné bórhydridy alebo alumíniumhydridy, ako i pomocou bóranov. Obzvlášť výhodne sa pri tom používa natriumbórhydrid, lítiumbórhydrid, natriumkyanobórhydrid, lítiumalumíniumhydrid, natrium-bis-(2-metoxietoxy)alumíniumhydrid alebo bóran-tetrahydrofurán.

Redukcia azidov (E) sa vykonáva pomocou  $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$  a kyseliny chlorovodíkovej.

Redukcia sa vykonáva všeobecne pri teplote v rozmedzí  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  až teplota varu zodpovedajúceho rozpúšťadla, výhodne v rozmedzí  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Ako rozpúšťadlá sú pri tom vhodné všetky inertné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria výhodne alkoholy, ako je metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol alebo izopropylalkohol alebo étery, ako je dietyléter, dioxan, tetrahydrofurán, glykoldimetyléter, alebo dietylenglykoldimetyléter a ďalej amidy, ako je triamid

kyseliny hexametylfosforečnej alebo dimetylformamid alebo kyselina octová. Rovnako tak je možné použiť tiež zmesi týchto uvedených rozpúšťadiel.

Odštepovanie ochranných skupín hydroxyskupín sa vykonáva všeobecne pomocou bežných metód, napríklad hydrogenolytickým štiepením benzyléteri vo vyššie uvedených inertných rozpúšťadlách za prítomnosti katalyzátora pomocou plynného vodíka.

Odštepovanie ochranných skupín aminoskupín sa vykonáva rovnako pomocou zvyčajných metód a síce výhodne Boc pomocou kyseliny chlorovodíkovej v dioxane, Fmoc pomocou piperidínu a Z pomocou HBr/HOAc alebo hydrogenolýzou.

Výhodne sa vykonávajú redox reakcie, reduktívne aminácie, reesterifikácie a halogenizácie metylových skupín N-brómsukcínimidom (NBS) alebo N-chlórsukcínimidom (NCS), čo je v nasledujúcom príkladovo objasnené.

Ako rozpúšťadlá pre alkyláciu sú vhodné zvyčajné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria výhodne étery, ako je napríklad dietyléter, dioxan, tetrahydrofurán a glykoldimetyléter, uhľovodíky, ako je napríklad benzén, toluén, xylén, hexán, cyklohexán a ropné frakcie, halogénované uhľovodíky, ako je napríklad dichlórmétán, trichlórmétán, tetrachlórmétán, dichlóretylén, trichlóretylén a chlórbenzén alebo ďalej etylester kyseliny octovej, trietylamín, pyridín, dimetylsulfoxid, dimetylformamid, acetonitril, acetón alebo nitrómétán. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel. Výhodný je dichlórmétán, dimetylsulfoxid a dimetylformamid.

Alkylácia sa vykonáva vo vyššie uvedených rozpúšťadlách pri teplote v rozmedzí 0 °C až 150 °C, výhodne pri teplote miestnosti až 100 °C, za normálneho tlaku.

Amidácia a sulfonamidácia sa vykonáva všeobecne v inertných rozpúšťadlách za prítomnosti bázy a dehydratačného činidla.

Ako rozpúšťadlá sú tu vhodné inertné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria halogénované uhľovodíky, ako je napríklad dichlórmetán, trichlórmetán, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán, trichlórétán, tetrachlórétán, 1,2-dichlóretylén a trichlóretylén, uhľovodíky, ako je napríklad benzén, toluén, xylén, cyklohexán a ropné frakcie alebo ďalej nitrometán, dimetylformamid, acetonitril alebo tetrahydrofurán. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel. Obzvlášť výhodný je dichlórmetán a tetrahydrofurán.

Ako bázy pre amidáciu a sulfonamidáciu sú vhodné zvyčajné bázické zlúčeniny. K týmto patria predovšetkým hydroxidy alkalických kovov a kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid lítny, hydroxid sodný, hydroxid draselný a hydroxid bárnatý, hydridy alkalických kovov, ako je napríklad hydrid sodný, uhličitan alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako je napríklad uhličitan sodný a uhličitan draselný, alkoholáty alkalických kovov, ako je napríklad metanolát alebo etanolát sodný a metanolát alebo etanolát draselný a terc.-butylát draselný alebo organické amíny, ako je napríklad benzyltrimetylamóniumhydroxid, tetrabutylamóniumhydroxid, pyridín, trietylamín alebo N-metylpiperidín.

Amidácia a sulfonamidácia sa všeobecne vykonáva pri teplote v rozmedzí 0 °C až 150 °C, výhodne v rozmedzí 25 °C až 40 °C.

Amidácia a sulfonamidácia sa všeobecne vykonáva za normálneho tlaku, je však ale tiež možné pracovať za zníženého alebo zvýšeného tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Pri vykonávaní amidácie a sulfonamidácie sa báza používa všeobecne v množstve 1 až 3 mól, výhodne 1 až 1,5 mól, vzťahujúc na jeden mól zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny.

Ako dehydratačné reagenty sú vhodné karbodiimidy, ako je napríklad diizopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid alebo N-(3-dimetylamínopropyl)-N'-etylkarbodiimid-hydrochlorid alebo karbonylové

zlúčeniny ako je napríklad karbonyldiimidazol alebo 1,2-oxazoliové zlúčeniny, ako je napríklad 2-etyl-5-fenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonát alebo anhydrid kyseliny propánfosforečnej alebo izobutylchlórformát alebo benzotriazoloxo-tris-(dimetylamino)-fosfónium-hexafluórfosfát alebo difenylesteramid kyseliny fosfónovej alebo chlorid kyseliny metánsulfónovej, prípadne za prítomnosti báz, ako je napríklad trietylamín, N-etylpiperidín alebo 4-dimetylamínopyridín.

Ako bázy sú vhodné pre zmydelnenie zvyčajné anorganické bázy. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov a kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo hydroxid bárnatý alebo uhličitan alkalických kovov, ako je napríklad uhličitan sodný, uhličitan draselný a hydrogénuhličitan sodný. Obzvlášť výhodný je hydroxid sodný alebo hydroxid draselný.

Ako rozpúšťadlo je pre zmydelnenie vhodná voda alebo organické rozpúšťadlá, zvyčajné pre zmydelňovanie. K týmto patria výhodne alkoholy, ako je napríklad metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol, izopropylalkohol a butylalkohol. étery, ako je napríklad tetrahydrofurán alebo dioxan, alebo tiež dimetylformamid alebo dimetylsulfoxid, obzvlášť výhodne sa používajú alkoholy, ako je metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol alebo izopropylalkohol. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel.

Zmydelnenie sa vykonáva všeobecne pri teplote v rozmedzí 0 °C až 100 °C, výhodne 20 °C až 80 °C.

Všeobecne sa zmydelnenie vykonáva za normálneho tlaku, je však ale tiež možné pracovať za zníženého alebo zvýšeného tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Pri vykonávaní zmydelnenia sa báza používa všeobecne v množstve 1 až 3 mól, výhodne 1 až 1,5 mól, vzťahujúc na jeden mól zodpovedajúceho esteru. Obzvlášť výhodne sa používajú molárne množstvá reaktantov.

Esterifikácia sa vykonáva všeobecne pomocou zodpovedajúcich alkoholov za prítomnosti kyselín, výhodne kyseliny sírovej, pri teplote v rozmedzí 0 °C až 150 °C, výhodne v rozmedzí 50 °C až 100 °C a za normálneho tlaku.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov IV a VIII sú známe, alebo sa môžu pomocou bežných metód vyrobiť.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII sú z väčšej časti nové a môžu sa vyrobiť napríklad vyššie popísaným spôsobom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sú čiastočne známe alebo nové a potom sa môžu napríklad vyrobiť tak, že sa zodpovedajúce amíny nechajú reagovať s trichlóretylesterom kyseliny chlórnavčej v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne v xyléne, pri teplote varu pod spätným chladičom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III sú čiastočne známe alebo nové a potom sa môžu vyrobiť napríklad tak, že sa v prípade, že sa vychádza zo zodpovedajúcich karboxylových kyselín, tieto nechajú reagovať buď so systémom izobutylester kyseliny chlórnavčej/acetón, azid sodný/voda alebo difenylfosforyl- azid/tetrahydrofurán alebo so xylénom alebo metylénchloridom za prítomnosti niektorej z vyššie uvedených báz, výhodne trietylamínu, pri teplote v rozmedzí -10 °C až teplota miestnosti.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov V a Va sú čiastočne známe alebo nové a môžu sa vyrobiť buď odštiepením dusíka zo zodpovedajúcich azidov karboxylových kyselín a reakciou so zodpovedajúcimi alkoholmi alebo reakciou zodpovedajúcich amínov s esterami kyseliny chlórnavčej, výhodne s benzylesterom kyseliny chlórnavčej, v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne v tetrahydrofuráne alebo dioxane, pri teplote v rozmedzí -10 °C až 200 °C, výhodne v rozmedzí 0 °C až 150 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia sú nové a môžu sa napríklad vyrobiť spôsobmi, popísanými v odstavcoch (A), (B), (D) alebo (E).

Zlúčeniny všeobecných vzorcov (Ib), (Ic), (Id) a (Ie) sú nové a môžu sa vyrobiť pomocou vyššie uvedených spôsobov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VI sú z väčšej časti známe alebo nové a môžu sa vyrobiť napríklad tak, že sa vychádza z voľných amínov Ia a tieto sa nechajú reagovať buď s acetonidom glycerolaldehydu v metylalkohole a za prítomnosti systému octan sodný/nátriumkyánbórhydrid alebo nátriumboranátu a metylalkoholu pri teplote v rozmedzí -20 °C až 40 °C, výhodne v rozmedzí -10 °C až 20 °C a za normálneho tlaku.

Minimálna inhibičná koncentrácia (MIK) sa stanovuje postupom rádového zriedenia na Iso-Sensitest Agare (Oxoid). Pre každú testovanú látku sa pripraví rad agarových platní, ktoré obsahujú účinnú látku vo vždy dvojnásobne nariadenej koncentrácii. Agarové platne sa zaočkujú multibodovým inokulátorom (Denley). Pre zaočkovanie sa použijú cez noc inkubované kultúry pôvodcov, ktoré boli vopred nariadené tak, aby každý očkovaný bod obsahoval asi  $10^4$  častíc, schopných tvorby kolónií. Zaočkované agarové dosky sa inkubujú pri teplote 37 °C a rast zárodkov sa odpočíta asi po 20 hodinách. Hodnota minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIK) ( $\mu\text{g/ml}$ ) udáva najnižšiu koncentráciu účinnej látky, pri ktorej nie je voľným okom pozorovateľný žiaden rast.

Výsledky skúšok sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

## Tabuľka

Hodnoty MIK ( $\mu$ /ml)

Pr.	Staph. 133	Staph. 48N	Staph. 25701	Staph. 9TV	E. coli Neumann	Klebs. 57 USA	Psdm. Bonn
12	2	2	2	2	>64	>64	>64
13	8	8	8	8	>64	>64	>64
16	4	4	4	4	>64	>64	>64
18	4	4	2	2	>64	>64	>64
19	1	1	1	0,25	>64	>64	>64

Pre rýchlo rastúce mykobaktérie bolo stanovenie MIK vykonané pomocou Swensonom popísanej metódy Bouillon-Mikrodilution (pozri J. M. Swenson, C. Thornberry, U. A. Silcox, Rapidly growing mycobacteria, Testing of susceptibility to 34 antimicrobial agents by broth microdilution. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 22, 186 - 192 (1982)). Odlišne od toho bolo s 0,1 % objemovými Tweenu zmiešané médium na báze mozgového - srdečného extraktu.

Použité kmene mykobaktérií boli odobrané zo zbierky DSM (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen, Braunschweig). Inkubujú sa vo vlhkej komore pri teplote 37 °C.

Hodnoty MIK boli odpočítané po 2 až 4 dňoch, keď sa kontrola bez preparátu zakalí vplyvom rastu. Hodnota MIK sa definuje ako najnižšia koncentrácia preparátu, ktorá celkom inhibuje makroskopicky viditeľný rast.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené zistené hodnoty MIK.

## Tabuľka

Hodnoty MIK pre Mycobacterium smegmatis

Kmeň	DSM 43061	DSM 43465
Pr. č.		
13	16	8
19	32	16
Izoniazid	4	1
Streptomycín	4	4

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I, Ia, Ib, Ic, Id a Ie vykazujú pri nepatrnej toxicite široké antibakteriálne spektrum, špeciálne proti gram-pozitívnym baktériám, Haemophilus influenzae, anaeróbnym zárodkom a proti rýchlo rastúcim mykobaktériám. Tieto vlastnosti umožňujú ich použitie ako chemoterapeutických účinných látok v humánnej a veterinárnej medicíne.

Obzvlášť účinné sú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu voči baktériám a baktériám podobným mikroorganizmom, ako sú mykoplazmy. Sú preto obzvlášť vhodné pre profylaxiu a chemoterapiu lokálnych a systemických infekcií v humánnej a veterinárnej medicíne, ktoré sú týmito pôvodcami vyvolané.

Predmetom predloženého vynálezu sú tiež farmaceutické prípravky, ktoré okrem netoxických, inertných, farmaceuticky vhodných nosných látok obsahujú jednu alebo niekoľko zlúčenín podľa predloženého vynálezu alebo z jednej alebo niekoľkých týchto účinných látok podľa predloženého vynálezu

pozostávajú. Predmetom predloženého vynálezu je tiež spôsob výroby takýchto farmaceutických prostriedkov.

Účinná látka alebo účinné látky sa môžu vyskytovať prípadne s jednou alebo viacerými nosnými látkami tiež v mikroenkapsulovanej forme.

Terapeuticky účinné zlúčeniny by mali byť obsiahnuté vo vyššie uvedených farmaceutických prípravkoch výhodne v koncentrácii asi 0,1 až 99,5 % hmotnostných, obzvlášť asi 0,5 až 95 % hmotnostných, vzťahujúc na celkovú zmes.

Vyššie uvedené farmaceutické prostriedky môžu okrem zlúčenín podľa predloženého vynálezu obsahovať tiež ďalšie farmaceuticky účinné látky.

Všeobecne sa ukázalo ako v humánnej, tak tiež veterinárnej medicíne ako výhodné kvôli dosiahnutiu požadovaných výsledkov aplikovať účinné látky podľa predloženého vynálezu v celkovom množstve asi 0,5 až 500 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodne 5 až 100 mg/kg telesnej hmotnosti za 24 hodín, prípadne vo forme viacerých jednotlivých dávok. Jednotlivá dávka obsahuje účinnú látku podľa predloženého vynálezu výhodne v množstve asi 1 až asi 80 mg/kg telesnej hmotnosti, obzvlášť 3 až 30 mg/kg telesnej hmotnosti.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu za účelom rozšírenia spektra účinku a kvôli zvýšeniu účinku kombinovať tiež s inými antibiotikami.

#### **Príklady vyhotovenia vynálezu**

Zmesi, používané ako pohyblivá fáza pre chromatografiu

- I dichlórmetán : metylalkohol
- II toluén : etylacetát
- III acetonitril : voda
- IV etylacetát

V petroléter : etylacetát

Zoznam používaných skratiek:

Z benzyloxykarbonyl

Boc terc.-butyloxykarbonyl

DMF dimetylformamid

Ph fenyl

Me metyl

THF tetrahydrofurán

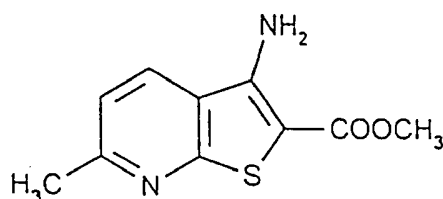
CDI karbonyldiimidazol

DCE dichlóretán

### Východiskové zlúčeniny

#### Príklad I

Metylester kyseliny 3-amino-6-metyl-tieno[2,3-b]pyridín- 2-karboxylovej



45 g (295 mmól) 2-chlór-6-metylpyridín-3-karbonitrilu sa rozpustí v 180 ml dimetylsulfoxidu, zmieša sa s 90 ml (649 mmól) trietylaminu a 28 ml (310 mmól) metylesteru kyseliny merkaptooctovej a reakčná zmes sa mieša po dobu 18 hodín pri teplote 80 °C. Potom sa nechá schladnúť na teplotu miestnosti,

vleje sa do ľadovej vody, odsaje sa, zvyšok sa premyje petroléterom a suší sa po dobu 5 hodín v teplovzdušnej sušiarni pri teplote 60 °C.

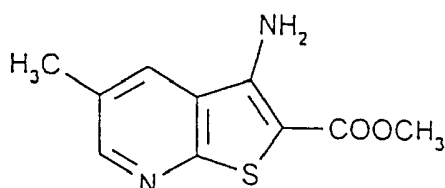
Výtťažok: 63 g (96 % teórie)

MS: 222 [M<sup>+</sup>, 100 %]

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, TMS): 8,4 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

### Príklad II

Metylester kyseliny 3-amino-5-metyl-tieno[2,3-b]pyridín- 2-karboxylovej



37,5 g (250 mmól) 2-merkaptó-3-kyano-5-metylpyridínu sa rozpustí v 175 ml dimetylsulfoxidu a zmieša sa so 76 ml (550 mmól) trietylamínu. K takto získanému roztoku sa prikvapká v priebehu 5 minút 22 ml (250 mmól) metylesteru kyseliny chlóróctovej a mieša sa po dobu 5 hodín pri teplote 80 °C. Reakčná zmes sa potom vleje do ľadovej vody, vypadnutá zrazenina sa odsaje, premyje sa dietyléterom a suší sa v teplovzdušnej sušiarni pri teplote 50 °C.

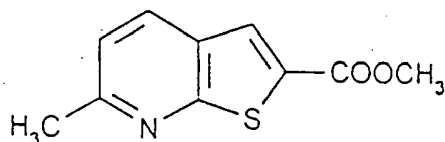
Výtťažok: 53,5 g (96 % teórie)

MS: 222 [M<sup>+</sup>, 100 %]

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 8,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 3,7 (s, 3H), 2,4 (s, 3H).

**Príklad III**

Metylester kyseliny 6-metyl-tieno[2,3-b]pyridín- 2-karboxylovej



209 ml vody sa opatrne zmieša so 628 ml koncentrovanej kyseliny sírovej, ochladí sa na teplotu 0 °C a zmieša sa so 62 g (279 mmól) zlúčeniny z príkladu I. Potom sa prikvapká roztok 61,5 g (894 mmól) dusitanu sodného v 280 ml vody tak, aby vnútorná teplota reakčného roztoku nepresiahla 5 °C. Po skončení prídavku sa zmes mieša ešte jednu hodinu pri teplote 0 °C. Takto získaný reakčný roztok sa vnesie do 1,675 l 50 % kyseliny fosforitej tak, aby vnútorná teplota neprestúpila 7 °C. Po skončení prídavku sa nechá reakčná zmes miešať po dobu 30 minút pri teplote 0 °C a nechá sa stáť cez noc pri teplote 4 °C. Zmes sa teraz zneutralizuje prídavkom pevného hydrogénuhličitanu sodného (tvorba peny) a vyzrážaná pevná látka sa odsaje. Zvyšok sa rozmieša po dobu 10 minút v 2 l acetónu, odsaje sa a suší v horúcovzdušnej sušiarňi pri teplote 50 °C.

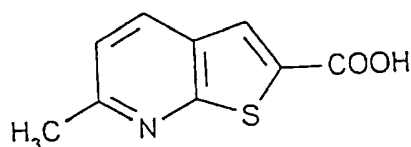
Výtťažok: 24,3 g (42 % teórie)

MS: 207 [M<sup>+</sup>, 90 %]

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, TMS): 8,3 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,4 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,9 (d, 3H), 2,63 (s, 3H).

**Príklad IV**

Kyselina 6-metyl-tieno[2,3-b]pyridín-2-karboxylová



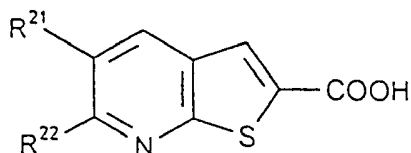
23 g (111 mól) zlúčeniny z príkladu III sa rozpustí v 660 ml etylalkoholu, zmieša sa s 93,5 g (1,66 mól) hydroxidu draselného a varí sa po dobu 30 minút pod spätným chladičom. Po ochladení na teplotu miestnosti sa vytvorená zrazenina odsaje a premyje sa dobre etylalkoholom. Zrazenina sa rozpustí vo vode a okyslí sa kyselinou octovou na pH 4. Vytvorená zrazenina sa odsaje, premyje sa 2 l petroléteru a usuší sa v teplovzdušnej sušiarňi pri teplote 50 °C.

Výtťažok: 18,6 g (87 % teórie)

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, TMS): 12,1 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,39 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

Analogicky ako je popísané v predchádzajúcich príkladoch, sa vyrobia zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke I.

Tabuľka I

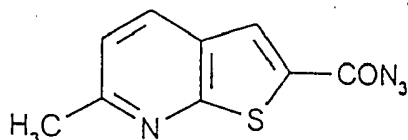


Pr.	R21	R22	Výtťažok (% teor.)	MS	T.t. (°C)
V	CH <sub>3</sub>	H	91	-	263
VI*	H	H	86	180 [M+H] <sup>+</sup>	312

\* S. W. Schneller, F. W. Clough, I. E. Hardee, J. Heterocycl. Chem. (1976), 273 - 275

## Príklad VII

Azid kyseliny 6-metyl-tieno[2,3-b]pyridín-2-karboxylovej

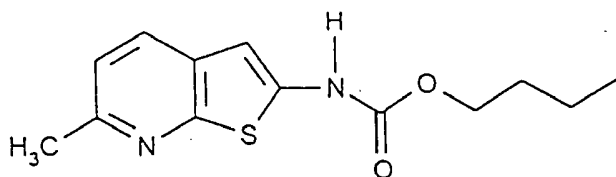


18 g (93,2 mmól) zlúčeniny z príkladu IV sa rozpustí v 180 ml acetónu a zmieša sa s 15,4 ml (110 mmól) trietylamínu. Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  a pomaly sa zmieša s roztokom 15,4 ml (121 mmól) izobutylesteru kyseliny chlórnavčej v 77 ml acetónu tak, aby vnútorná teplota neprestúpila  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reakčná zmes sa mieša po dobu 2 hodiny pri teplote  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , načo sa prikvapká roztok 9 g (140 mmól) azidu sodného vo vode, mieša sa po dobu 2 hodiny pri teplote  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , vleje sa do 2,5 l ľadovej vody, vytvorená zrazenina sa odsaje, premyje sa dobre vodou a na vzduchu sa usuší.

Výťažok: 18 g (89 % teórie)

## Príklad VIII

2-butyloxykarbonylamino-6-metyl-tieno[2,3-b]pyridín



18 g (82 mmól) zlúčeniny z príkladu VII sa po častiach vnesie do 390 ml vriaceho butylalkoholu. Po skončení prídavku sa reakčná zmes mieša po dobu 10 minút za varu pod spätným chladičom, potom sa ochladí na teplotu miestnosti, zahustí sa, rozmieša sa v dietylétere, odsaje sa a usuší sa v horúcovzdušnej sušiarňi pri teplote  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

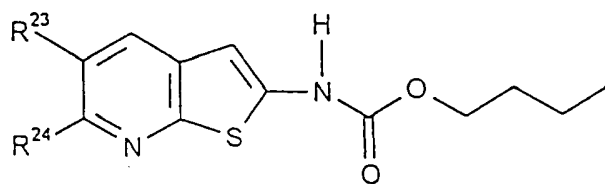
Výtěžok: 20,3 g (93 % teórie)

T.t.: 162 °C

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, TMS): 7,88 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,18 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,65 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,39 (h, J = 7 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7 Hz, 3H).

Analogicky ako je popísané v príkladoch VII a VIII sa vyrobia zlúčeniny uvedené v tabuľke II.

**Tabuľka II**

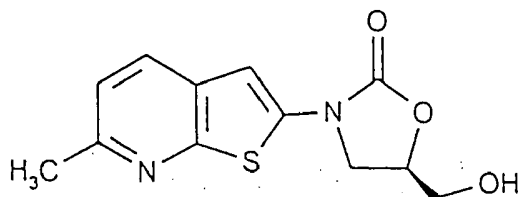


Pr.	R23	R24	Výtěžok (%teor.)	T.t. (°C)
IX	CH <sub>3</sub>	H	84	180
X	H	H	68	204

### Výrobné príklady

#### Príklad 1

(5R)-3-(6-metyl-pyrido[2,3-b]tienyl)-5-hydroxymetyl- oxazolidín-2-ón



20,3 g (76,8 mmól) zlúčeniny z príkladu VIII sa rozpustí v 150 ml tetrahydrofuránu, zmieša sa s 10 mg benzyldénbenzylimínu a ochladí sa na teplotu  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Potom sa pomaly prikvapáva asi 31 ml 2,5 N roztoku n-butyllítia v hexáne až do zmeny sfarbenia na červené, načo sa prikvapká 10,9 ml (76,8 mmól) (R)-glycidylbutyrátu. Potom sa reakčná zmes nechá zahriať na teplotu miestnosti, zmieša sa s nasýteným roztokom chloridu amónneho, mieša sa po dobu 30 minút pri teplote miestnosti a vytvorená zrazenina sa odsaje. Získaný zvyšok sa premyje malým množstvom vody a veľkým množstvom dietyléteru a usuší sa v horúcovzdušnej sušiarňi pri teplote  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

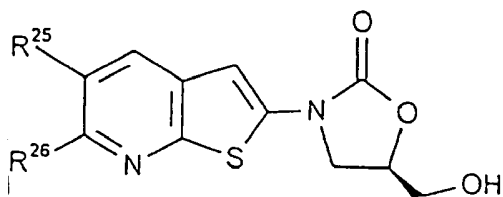
Výťažok: 19,7 g (97 % teórie)

T.t.:  $245\text{ }^{\circ}\text{C}$  (rozklad)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ , TMS): 7,95 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 7,25 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 6,69 (s, 1H), 5,3 (s, 1H), 4,8 - 4,96 (m, 1H), 4,18 (t,  $J = 9,5\text{ Hz}$ , 1H), 3,93 (dd,  $J = 9,5\text{ Hz}$ , 6,5 Hz, 1H), 3,55 - 3,8 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

Analogicky ako zlúčenina 1 sa vyrobia zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke 1.

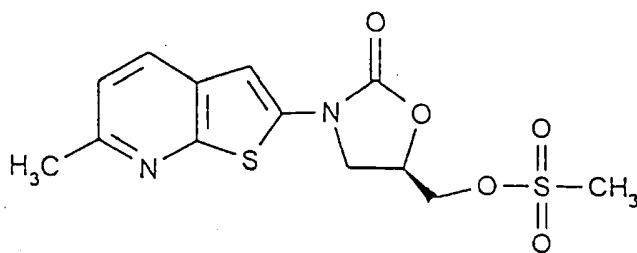
**Tabuľka 1**



Pr.	R25	R26	Výt'azok (% teor.)	MS	T.t. (°C)
2	CH <sub>3</sub>	H	88	-	245
3	H	H	98	251 (M+H) <sup>+</sup> , 100%	235

#### Príklad 4

(5R)-3-(6-metyl-pyrido[2,3-b]tienyl)-5-metánsulfonyloxy-metyl-oxazolidín-2-ón



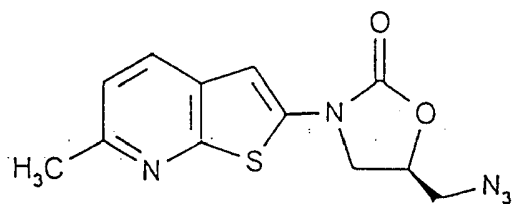
Roztok 18,8 g (71 mmól) zlučieniny z príkladu 1 v 290 ml pyridínu sa ochladí na teplotu 0 °C a pomaly sa zmieša s 11 ml (142 mmól) chloridu kyseliny metánsulfónovej. Reakčná zmes sa nechá po dobu 16 hodín pri teplote 4 °C, načo sa zahustí. Získaný zvyšok sa rozmieša v 5 % roztoku hydrogénuhličitanu sodného, odsaje sa, premyje sa vodou a dietyléterom a usuší sa v horúcovzdušnej sušiarni pri teplote 50 °C.

Výt'azok: 23 g (95 % teórie)

R<sub>f</sub> = 0,47 (I, 100 : 5)

#### Príklad 5

(5R)-3-(6-metyl-pyrido[2,3-b]tienyl)-5-azido-metyl-oxazolidín-2-ón



23 g (67,1 mmól) zlučieniny z príkladu 4 sa rozpustí v 160 ml dimetylformamidu a zmieša sa so 4,8 g (74 mmól) azidu sodného. Takto získaná reakčná zmes sa mieša po dobu 16 hodín pri teplote 70 °C, načo sa ochladí na teplotu miestnosti a vleje sa do 2 l ľadovej vody. Vyzrážaná pevná látka sa odsaje, premyje sa vodou a petroléterom a na vzduchu sa vysuší.

Výtlačok: 17,9 g (92 % teórie)

$R_f = 0,31$  (l, 100 : 2)

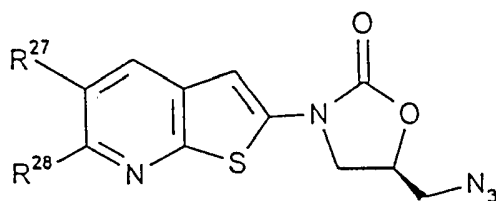
T.t.: 181 °C (rozklad)

MS: 290 [(M+H)<sup>+</sup>, 100 %]

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, TMS): 7,96 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,98 - 5,12 (m, 1H), 4,24 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,78 - 3,9 (m, 3H), 2,55 (s, 3H).

Analogicky ako je popísané v príkladoch 4 a 5 sa vyrobia zlučieniny uvedené v tabuľke 2.

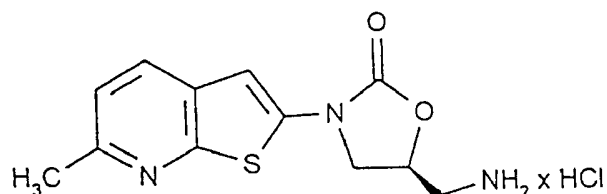
## Tabuľka 2



Pr.	R27	R28	Výtazok (% teor.)	MS	T.t. (°C)
6	CH <sub>3</sub>	H	95	289 (M <sup>+</sup> )	204
7	H	H	54	-	197

### Príklad 8

Hydrochlorid (5S)-3-(6-metyl-pyrido[2,3-b]tienyl)-5-aminometyl-oxazolidín-2-ónu



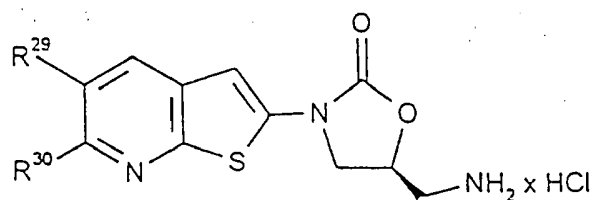
5 g (17,3 mmól) zlúčeniny z príkladu 5 sa rozpustí v 400 ml etylalkoholu, zmieša sa s 500 mg 5 % paládia na aktívnom uhlí a zmes sa hydrogenuje po dobu 16 hodín za tlaku vodíka 0,3 MPa. Potom sa katalyzátor odfiltruje, filtrát sa zahustí, vyberie sa do metylénchloridu a pomaly sa mieša s 5 ml 4,5 N kyseliny chlorovodíkovej v dietylétere. Reakčná zmes sa mieša po dobu jednu hodinu pri teplote miestnosti, odsaje sa a premyje sa dietyléterom. Produkt sa suší pri teplote 40 °C v teplovzdušnej sušiarňi.

Výtazok: 5,74 g (98 % teórie)

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): 8,3 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,11 - 5,27 (m, 1H), 4,37 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 9,5 Hz, J = 6,5 Hz, 1H), 3,30 - 3,5 (m, 2H), 2,65 (s, 3H).

Analogicky ako je popísané v príklade 8 sa získajú zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke 3.

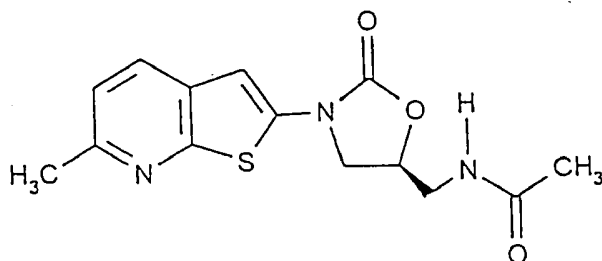
Tabuľka 3



Pr.	R29	R30	Výtťažok (% teor.)	MS	T.t. (°C)
9	CH <sub>3</sub>	H	68	363 ([M+H] <sup>+</sup> , 40 %)	-
10	H	H	81	249 ([M] <sup>+</sup> , 60 %)	257

## Príklad 11

(5S)-3-(6-metyl-pyrido[2,3-b]tienyl)-5-acetylaminometyl--oxazolidín-2-ón



1,5 g (4,1 mmól) zľúčeniny z príkladu 8 sa zmieša s 1,14 ml (8,2 mmól) trietylaminu a rozpustí sa v 8 ml pyridínu. Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu 0 °C a prikvapká sa 0,73 ml (10,2 mmól) acetylchloridu. Po 4 hodinách

pri teplote 0 °C sa pridá 1 ml metylalkoholu, zahustí sa a chromatografuje sa na silikageli (metylénchlorid : metylalkohol = 100 : 3).

Výtazok: 0,84 g (67 % teórie)

T.t.: 215 °C (rozklad)

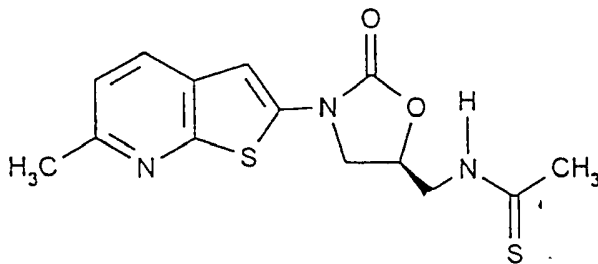
R<sub>f</sub> = 0,44 (l, 10 : 1)

MS: 306 [(M+H)<sup>+</sup>, 100 %]

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, TMS): 8,3 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,83 - 4,98 (m, 1H), 4,2 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 9,5 Hz, J = 6,5 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

### Príklad 12

(5S)-3-(6-metyl-pyrido[2,3-b]tienyl)-5-tioacetamino-metyl-oxazolidín-2-ón



673 mg (2 mmól) zlúčeniny z príkladu 8 sa rozpustí v 4 ml tetrahydrofuránu, zmieša sa s 0,61 ml (4,4 mmól) trietylamínu a 0,26 ml (2,2 mmól) etylditioacetátu a reakčná zmes sa mieša po dobu 18 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa zahustí a chromatografuje na silikageli (metylénchlorid/metylalkohol = 100 : 1).

Výtazok: 475 mg (74 % teórie)

T.t.: 202 °C (rozklad)

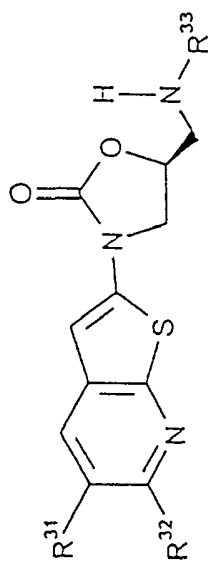
$R_f = 0,3$  (l, 100 : 5)

MS: 321 ( $M^+$ , 100 %)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ , TMS): 10,45 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,05 - 5,2 (m, 1H), 4,25 (t,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 3,98 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,9 (dd,  $J = 9,5$  Hz,  $J = 6,5$ , 1H), 2,55 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).



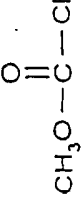
Analogicky ako popísané v príkladoch 11 a 12 sa vyrobia zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke 4.

Tabuľka 4



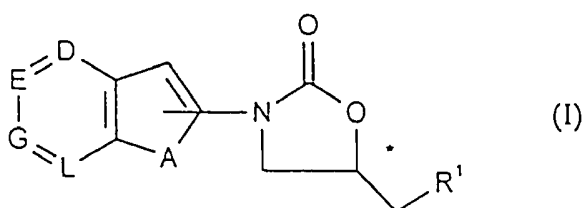
Pr.	R <sup>31</sup>	R <sup>32</sup>	acetylačné čínidlo	R <sup>33</sup>	Equivalent. E <sub>13</sub> N	výťažok (% teor.)	MS	t.t. (°C)	R <sub>r</sub> (zmes rozp. pomer)
13	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> COCl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}- \end{array}$	2,3	46	306 [M+H] <sup>+</sup> ; 100%	221 (rozkl.)	0,23 [l; 100:5]
14	H	H	CH <sub>3</sub> COCl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}- \end{array}$	2,3	45	291 [M] <sup>+</sup> ; 100%	220 (rozkl.)	0,25 [l; 100:5]
15	H	H	CH <sub>3</sub> NCS	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{NH}-\text{C}- \end{array}$	3	54	323 [M+H] <sup>+</sup> ; 10%	148 (rozkl.)	0,25 [l; 100:5]
16	H	H	CH <sub>3</sub> CSSCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}- \end{array}$	2	66	308 M+H] <sup>+</sup> ; 50%	190 (rozkl.)	0,30 [l; 100:5]
17	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> NCS	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{NH}-\text{C}- \end{array}$	3	70	337 [M+H] <sup>+</sup> ; 10%	178 (rozkl.)	0,14 [l; 100:5]

Tabuľka 4 (pokračovanie)

Pr.	R <sup>31</sup>	R <sup>32</sup>	acetylačné činidlo	R <sup>33</sup>	Equivalent E <sub>13</sub> N	výťažok (% d.Th.)	MS	t.t. (°C)	R <sub>f</sub> (zmes rozp. pomer)
18	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> NCS	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{-NH-C-} \end{array}$	3	40	337 [M+11] <sup>+</sup> 30%	167 roz.	0,27 (1; 100:5)
19	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> CSSCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{-C-} \end{array}$	2	39	321 [M] <sup>+</sup> 10%	186 rozkl.	0,37 (1; 100:5)
20	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COCl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C-} \end{array}$	3	25	320 [M+11] <sup>+</sup> 100%	222 rozkl.	0,26 (1; 100:5)
21	H	CH <sub>3</sub>			3	46	322 [M+11] <sup>+</sup> 100%	228 rozkl.	0,26 (1; 100:5)
22	H	CH <sub>3</sub>		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{O-C-} \end{array}$	3	47	322 [M+11] <sup>+</sup> 100%	227 rozkl.	0,34 (1; 100:5)

## PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Pyrido-anelované tienyl- a furanyl-oxazolidinóny všeobecného vzorca I



v ktorom

A znamená kyslíkový atóm, atóm síry alebo skupinu  $\text{SO}_2$ ,

D, E, G a L sú rovnaké alebo rôzne a aspoň jeden z týchto substituentov znamená dusíkový atóm a ostatné znamenajú zvyšok vzorca  $-\text{CR}^2$ ,

pričom

$\text{R}^2$  znamená vodíkový atóm, kyanoskupinu, nitroskupinu, karboxylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú, acylovú alebo alkoxylovú skupinu s až 7 uhlíkovými atómami, atóm halogénu alebo skupinu vzorca  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{R}^8$  alebo  $-\text{S}(\text{O})_a\text{R}^9$ ,

pričom

$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  a  $\text{R}^8$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami,

a znamená číslo 0, 1 alebo 2 a

R<sup>9</sup> znamená fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami a

R<sup>1</sup> znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca -OR<sup>10</sup>, O-SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> alebo -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,

pričom

R<sup>10</sup> znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami alebo ochrannú skupinu hydroxyskupiny,

R<sup>11</sup> znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami a

R<sup>12</sup> a R<sup>13</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkoxylovú skupinu so vždy až 8 uhlíkovými atómami alebo ochrannú skupinu aminoskupiny,

alebo

R<sup>12</sup> alebo R<sup>13</sup> znamenajú skupinu vzorca -CO-R<sup>14</sup>, -CS-R<sup>14'</sup>, P(O)(OR<sup>15</sup>)(OR<sup>16</sup>) alebo -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>,

pričom

R<sup>14</sup> a R<sup>14'</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, trifluórmetrylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxykupinu s až 8 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo benzyloxyskupinu, alebo

priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná kyanoskupinou, atómom halogénu alebo trifluórmetylovou skupinou alebo

priamu alebo rozvetvenú tioalkylovú alebo acylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami, alebo

skupinu vzorca -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>

pričom

R<sup>18</sup> a R<sup>19</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami,

alebo

päťčlenný aromatický heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a/alebo kyslík,

R<sup>15</sup> a R<sup>16</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami a

R<sup>17</sup> znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

a ich soli.

2. Pyrido-anelované tienyl- a furanyl-oxazolidinóny podľa nároku 1, všeobecného vzorca I

v ktorom

A znamená kyslíkový atóm, atóm síry alebo skupinu SO<sub>2</sub>,

D, E, G a L sú rovnaké alebo rôzne a aspoň jeden z týchto substituentov znamená dusíkový atóm a ostatné znamenajú zvyšok vzorca  $-CR^2$ ,

pričom

$R^2$  znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, atóm fluóru, chlóru alebo brómu a

$R^1$  znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca  $-OR^{10}$ ,  $O-SO_2R^{11}$  alebo  $-NR^{12}R^{13}$ ,

pričom

$R^{10}$  znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

$R^{11}$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu a

$R^{12}$  a  $R^{13}$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cyklopropylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkoxylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami, terc.-butoxykarbonylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

alebo

$R^{12}$  alebo  $R^{13}$  znamenajú skupinu vzorca  $-CO-R^{14}$ ,  $-CS-R^{14'}$ ,  $P(O)(OR^{15})(OR^{16})$  alebo  $-SO_2R^{17}$ ,

pričom

$R^{14}$  a  $R^{14'}$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú

alkoxyskupinu s až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo benzyloxyskupinu, alebo

priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná kyanoskupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu alebo trifluórmetylovou skupinou, alebo

priamu alebo rozvetvenú tioalkylovú alebo acylovú skupinu so vždy až 5 uhlíkovými atómami, alebo

skupinu vzorca -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>

pričom

R<sup>18</sup> a R<sup>19</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami,

alebo

izoxazolylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu, pyrylovú skupinu, oxazolylovú skupinu alebo imidazolylovú skupinu,

R<sup>15</sup> a R<sup>16</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami a

R<sup>17</sup> znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

a ich soli.

3. Pyrido-anelované tienyl- a furanyl-oxazolidinóny podľa nároku 1, všeobecného vzorca I

v ktorom

A znamená kyslíkový atóm, atóm síry alebo skupinu SO<sub>2</sub>,

D, E, G a L sú rovnaké alebo rôzne a aspoň jeden z týchto substituentov znamená dusíkový atóm a ostatné znamenajú zvyšok vzorca  $-CR^2$ ,

pričom

$R^2$  znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo atóm fluóru a

$R^1$  znamená azidoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca  $-OR^{10}$ ,  $O-SO_2R^{11}$  alebo  $-NR^{12}R^{13}$ ,

pričom

$R^{10}$  znamená priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

$R^{11}$  znamená metylovú skupinu, etylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo toluolylovú skupinu a

$R^{12}$  a  $R^{13}$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú cyklopropylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkoxylovú skupinu so vždy až 5 uhlíkovými atómami, terc.-butoxykarbonylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

alebo

$R^{12}$  alebo  $R^{13}$  znamenajú skupinu vzorca  $-CO-R^{14}$ ,  $-CS-R^{14'}$ ,  $P(O)(OR^{15})(OR^{16})$  alebo  $-SO_2R^{17}$ ,

pričom

$R^{14}$  a  $R^{14'}$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú

alkoxyskupinu s až 5 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo benzyloxyskupinu, alebo

priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná kyanoskupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu alebo trifluórmetylovou skupinou, alebo

priamu alebo rozvetvenú tioalkylovú alebo acylovú skupinu so vždy až 4 uhlíkovými atómami, alebo

skupinu vzorca -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>

pričom

R<sup>18</sup> a R<sup>19</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami,

alebo

izoxazolylovú skupinu, furylovú skupinu, oxazolylovú skupinu alebo imidazolylovú skupinu,

R<sup>15</sup> a R<sup>16</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu a

R<sup>17</sup> znamená metylovú skupinu alebo fenylovú skupinu,

a ich soli.

4. Pyrido-anelované tienyl- a furanyl-oxazolidinóny podľa nároku 1, všeobecného vzorca I, v ktorom je oxazolidinónový zvyšok naviazaný v polohe 2 na päťčlenný heterocyklus, ako čisté stereoizoméry alebo ako zmesi stereoizomérov a ich soli.

5. Pyrido-anelované tienyl- a furanyl-oxazolidinóny podľa nároku 1, všeobecného vzorca I, ktorými sú

(5S)-3-(6-metyl-pyrido[2,3-b]tienyl)-5-tioacetylaminometyl-oxazolidín-2-ón

(5S)-3-(5-metyl-pyrido[2,3-b]tienyl)-5-acetylaminometyl-oxazolidín-2-ón

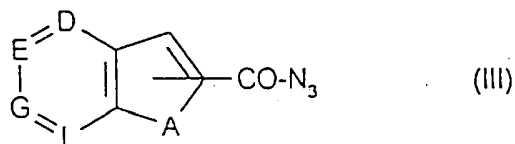
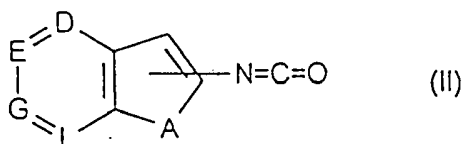
(5S)-3-(pyrido[2,3-b]tién-2-yl)-5-tioacetylaminometyl-oxazolidín-2-ón

1-metyl-3-(2-oxo-3-[5-(5S)-metyl-tieno[2,3-b]pyridín-2-yl]-oxazolidín-5-yl,etyl)-tiomočovina a

(5S)-3-(5-metyl-pyrido[2,3-b]tienyl)-5-tioacetylaminometyl-oxazolidín-2-ón.

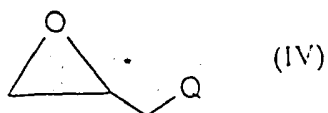
6. Spôsob výroby pyrido-anelovaných tienyl- a furanyl- oxazolidinónov všeobecného vzorca I podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa

(A) nechajú reagovať zlučiny všeobecných vzorcov II alebo III



v ktorých majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam,

s kombináciou bromid lítny/ $(C_4H_9)_3P(O)$  a s epoxidmi všeobecného vzorca IV



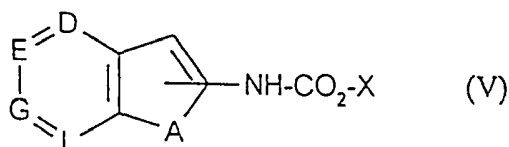
v ktorom

Q znamená acyloxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

v inertnom rozpúšťadle, prípadne za prítomnosti bázy,

a v prípade, že  $R^1 = OH$ , sa typickým zmydelnením esteru alebo typickou reesterifikáciou uvoľní hydroxylová funkcia, alebo sa

(B) nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca V



v ktorom majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam a

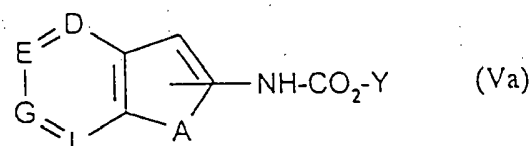
X znamená typickú ochrannú skupinu,

v inertných rozpúšťadlách a za prítomnosti bázy,

s epoxidmi všeobecného vzorca IV,

alebo

(C) v prípade, že  $R^1 = OH$ , sa najprv prevedú zlúčeniny všeobecného vzorca III odštiepením dusíka v alkoholoch na zlúčeniny všeobecného vzorca Va



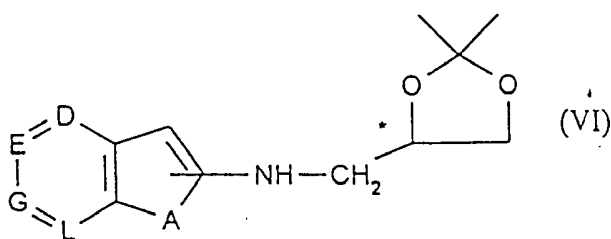
v ktorom majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam a

Y znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami,

a v druhom kroku sa rovnako ako je popísané v odstavci (A) nechá reagovať v inertných rozpúšťadlách za prítomnosti bázy s epoxidmi všeobecného vzorca IV,

alebo sa

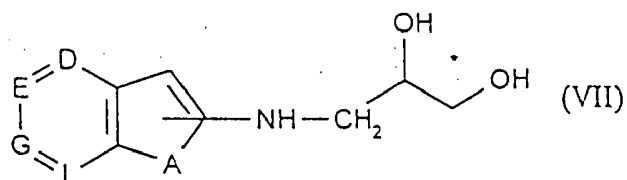
(D) zlúčeniny všeobecného vzorca VI



v ktorom majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam,

nechajú reagovať buď priamo s kyselinami a dietylosterom kyseliny uhličitej,

alebo sa najprv vyrobia reakciou zlúčenín všeobecného vzorca VI s kyselinami zlúčeniny všeobecného vzorca VII

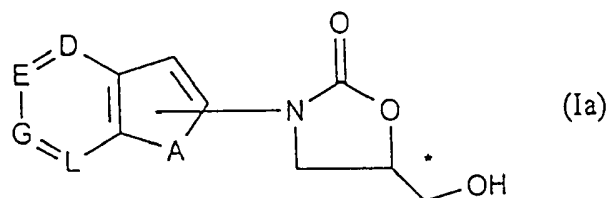


v ktorom majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam,

a potom sa cyklizujú za prítomnosti pomocného prostriedku v inertných rozpúšťadlách,

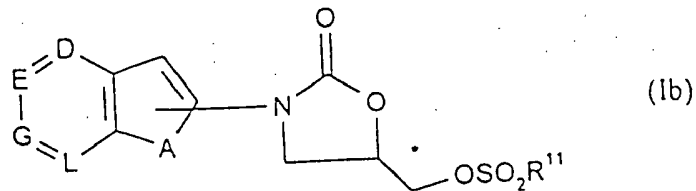
alebo sa

(E) najprv prevedú zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



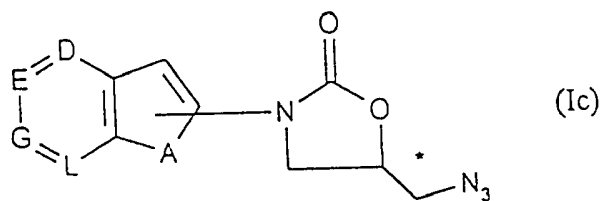
v ktorom majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam,

reakciou s chloridmi kyseliny alkylsulfónovej s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo kyseliny fenylysulfónovej, ktoré sú prípadne zodpovedajúcim spôsobom substituované, v inertných rozpúšťadlách a za prítomnosti bázy, na zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca Ib



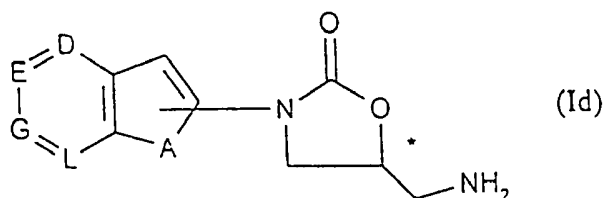
v ktorom majú A, D, E, G, L a R<sup>11</sup> vyššie uvedený význam,

potom sa vyrobia reakciou s azidom sodným v inertných rozpúšťadlách azidy všeobecného vzorca Ic



v ktorom majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam,

v ďalšom kroku sa reakciou s (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O)<sub>3</sub>-P alebo PPh<sub>3</sub>, v inertných rozpúšťadlách a s kyselinami prevedú na amíny všeobecného vzorca Id



v ktorom majú A, D, E, G a L vyššie uvedený význam,

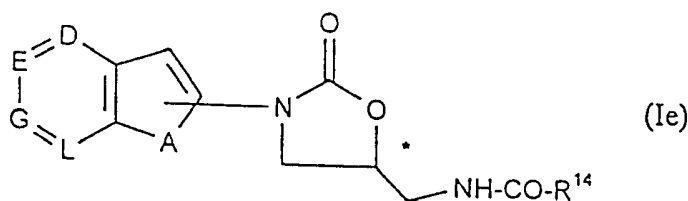
a reakciou s acetánhydridom alebo s inými acylačnými činidlami všeobecného vzorca VIII



v ktorom má  $R^{14}$  vyššie uvedený význam a

$R^{20}$  znamená atóm halogénu, výhodne chlóru alebo zvyšok  $-OCOR^{14}$ ,

sa v inertných rozpúšťadlách vyrobia zlúčeniny všeobecného vzorca Ie



v ktorom majú A, D, E, G, L a  $R^{14}$  vyššie uvedený význam,

a v prípade, že  $R^1 = NR^{12}-CSR^{14}$ , sa zlúčeniny všeobecného vzorca Id nechajú reagovať s etylditiokarbonylátom a trietylamínom a v prípade, že  $R^1 = NR^{12}-CS-NR^{18}R^{19}$ , nechajú reagovať s tioizokyanátmi,

v prípade S-oxidov sa vykoná oxidácia pomocou bežných metód,

prípadne sa ďalšie substituenty alebo už prítomné funkčné skupiny zavedú, prípadne derivatizujú pomocou bežných metód, ako je napríklad alkylácia,

redox reakcia, substitučná reakcia a/alebo zmydelnenie alebo zavedenie a odbúranie ochranných skupín,

a prípadne sa stereoizoméry delia bežnými metódami.

7. Pyrido-anelované tienyl- a furanyl-oxazolidinóny podľa nárokov 1 až 5 pre použitie pri potláčaní chorôb.

8. Použitie pyrido-anelovaných tienyl- a furanyl- oxazolidinónov podľa nárokov 1 až 5 na výrobu liekov.

9. Lieky, obsahujúce pyrido-anelované tienyl- a furanyl- oxazolidinóny podľa niektorého z nárokov 1 až 5.