

P 0 3 0 0 4 1 6

748

A2

ANTIBIOTIKUS HATÁSÚ OXAZOLIDINON-SZÁRMAZÉKOK, ELJÁRÁS A2
ELŐDÖLLÍTÁSUKRA, ALKALMAZÁSUK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZER-
AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Svédország
KÉSZÍTMÉNYEK

A bejelentés napja: 2001. 04. 23.

Elsőbbsége: 2000. 04. 25. (0009803.8; GB)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB01/01815

A nemzetközi közzététel száma: WO 01/81350 A1

K i v o n a t

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, gyógyászatiilag alkalmazható sóikra és in vivo körülmények között hidrolizálható észtereikre vonatkozik - a képletben

HET a molekula további részéhez nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, (i) 1-3 további nitrogén heteroatomot vagy (ii) egy további oxigén vagy kén heteroatomot és adott esetben egy további nitrogén heteroatomot tartalmazó, öttagú heteroaril-gyűrűt jelent, ami gyűrűtag-szénatomon adott esetben oxo- vagy tioxo-szubsztituenst hordoz, és/vagy gyűrűtag-szénatomon adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenst hordoz, és/vagy szubsztituálható gyűrűtag-nitrogénatomon adott esetben 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenst hordoz, feltéve, hogy ezáltal a gyűrű nem kvaternerizálódik; vagy

HET a molekula további részéhez nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, a molekula további részéhez kapcsolódó nitrogénatomot is beleértve összesen legfeljebb három nitrogén heteroatomot tartalmazó hattagú heteroaril-gyűrűt jelent, ami gyűrűtag-szénatomon oxo- vagy tioxo-szubsztituenst hordoz, és adott esetben bármely szubsztituálható szénatomon egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenst hordoz; és

Q (Q1) - (Q9) általános képletű csoportot jelent, -ahol

158/1221 A₁ szénatomot vagy nitrogénatomot jelent;
B₁ oxigénatomot vagy kénatomot vagy a (Q9) csoportban
NH-csoportot is jelenthet,

P 0 3 0 0 4 1 6



Képviselő: Dr.Jalovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr.Miskolczy Mária ügyvéd

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

158/1221

ANTIBIOTIKUS HATÁSÚ OXAZOLIDINON-SZÁRMAZÉKOK, ELŐNYÖK AZ
ELŐNITÁRSÁGI, ALKALMAZÁSUK ÉS FIZIKAI TARTALMAZÁS
GYÓGYSZER KÉSZÍTMÉNYEK

AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Svédország

Feltalálók:

GRAVESTOCK Michael Barry, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451, US

BETTS Michael John, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB

GRIFFIN David Alan, Fernhurst, Haselmere, Surrey GU27 3JE, GB

MATTHEWS Ian Richard, Fernhurst, Haselmere, Surrey GU27 3JE, GB

A bejelentés napja: 2001. 04. 23.

Elsőbbsége: 2000. 04. 25. (0009803.8; GB)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB01/01815

A nemzetközi közzététel száma: WO 01/81350 A1



A találmány antibiotikus hatású vegyületekre, közelebbről szubsztituált oxazolidinon-gyűrűt tartalmazó, antibiotikus hatású vegyületekre, azok előállítására, és az azokat tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik. A találmány tárgyát képezik a vegyületek előállításához felhasználható kiindulási anyagok és közbenső termékek is. A találmány továbbá a vegyületek gyógyászati célú felhasználására vonatkozik.

A mikrobiológusok világszerte komoly figyelmet fordítanak arra, hogy az antibiotikumra való rezisztencia kifejlődése olyan mikroorganizmus-törzsek kialakulásához vezethet, amelyekkel szemben a jelenleg hozzáférhető antibiotikumok hatástalanok. A bakteriális kórokozók a Gram-pozitív és Gram-negatív kórokozók osztályába sorolhatók. Rendszerint azokat az antibiotikumokat tekintik széles hatásspektrumúaknak, amelyek mind Gram-pozitív, mind Gram-negatív kórokozókkal szemben hatásosak. A találmány szerinti vegyületek elsősorban a Gram-pozitív kórokozókkal szemben fejtenek ki igen erős antibiotikus hatást, de egyes Gram-negatív kórokozókkal szemben is hatásosak.

A Gram-pozitív kórokozók, így a *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* és *Mycobacteria* törzsek különösen figyelemreméltóak, mert ebbe a csoportba számos olyan rezisztens törzs tartozik, amelyek nehezen kezelhető fertőzéseket okoznak, és ha már egyszer megtelepedtek egy környezetben (például egy kórházban), onnan igen nehezen irthatók ki. Ilyenek például a meticillin-rezisztens *Staphylococcus* törzsek (MRSA), a meticillin-rezisztens koaguláz-negatív *Staphylococcus* törzsek (MRCNS), a apenicillin-rezisztens *Streptococcus pneumoniae* és a többszörösen rezisztens *Enterococcus faecium*.

Az ilyen rezisztens Gram-pozitív kórokozók okozta betegségek kezelésére a klinikai gyakorlatban elsősorban a vankomicint használják. A vankomicin egy glükopeptid-jellegű antibiotikum, ami a vesére és a halló szervrendszere toxikus mellékhatásokat fejt ki. Az utóbbi időkben vankomicinre és más glükopeptidekre rezisztens tör-



zsekről is beszámoltak. A rezisztencia kifejlődése időben folyamatosan előrehalad, így ezek a hatóanyagok egyre kevésbé hatékonyakká válnak a Gram-pozitív kórokozókkal szemben. Napjainkban már a felső légúti fertőzéseket okozó egyes Gram-negatív törzsek (így *H. influenzae* és *M. catarrhalis*) által kiváltott betegségek kezelésére használt hatóanyagokkal, így β -laktámokkal, kinolonokkal és makrolidokkal szemben is fokozódó mértékben észleltek rezisztenciát.

A szakirodalomban már ismertettek egyes oxazolidinon-gyűrűt tartalmazó, antibakteriális hatású vegyületeket [lásd például W.A. Gregory és mtsai: *J. Med. Chem.* 33, 2569-2578 (1990) és 32(8), 1673-81 (1989) és Chung-Ho Park és mtsai: *J. Med. Chem.* 35, 1156-1165 (1992)]. Az ilyen, az 5-ös helyzetben metil-acetamid oldalláncot tartalmazó antibiotikumokat az emlősök peptidáz-metabolizmusa károsíthatja. Az ilyen ismert antibakteriális hatóanyagokkal szemben is kifejlődhet a baktériumokban rezisztencia például úgy, hogy (i) a baktériumokban olyan aktív kötőhelyek alakulnak ki, amelyek hatására a korábban hatásos farmakofór hatása csökken vagy megszűnik, és/vagy (ii) a baktériumokban az adott farmakofórt kémiaiilag deaktiváló mechanizmusok fejlődnek ki. Változatlanul szükség van tehát kedvező farmakológiai profilú antibakteriális hatóanyagokra, elsősorban új farmakofórokat tartalmazó vegyületekre.

Vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy egyes új típusú szubsztituált oxazolidinon-gyűrűt tartalmazó vegyületek Gram-pozitív kórokozókkal (köztük MRSA- és MRCNS-törzsekkel) szemben jó hatást fejtenek ki, és különös előnyük, hogy a vancomicin-rezisztens törzsekkel, az aminoglükozidokra és a klinikai gyakorlatban használt β -laktámokra rezisztens *E. faecium* törzsekkel és egyes nehezen kezelhető Gram-negatív törzsekkel (így *H. influenzae*-val és *M. catarrhalis*-szal) szemben is hatásosak.

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, azok gyógyászatilag alkalmazható sóira és azok in vivo körülmények között hidrolizálható észtereire vonatkozik - a képletben



HET a molekula további részéhez nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, (i) 1-3 további nitrogén heteroatomot vagy (ii) egy további oxigén vagy kén heteroatomot és adott esetben egy további nitrogén heteroatomot tartalmazó, öttagú heteroaril-gyűrűt jelent, ami gyűrűtag-szénatomon adott esetben oxo- vagy tioxo-szubsztituenst hordoz, és/vagy gyűrűtag-szénatomon adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenst hordoz, és/vagy szubsztituálható gyűrűtag-nitrogénatomon adott esetben 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenst hordoz, feltéve, hogy ezáltal a gyűrű nem kvaternerizálódik; vagy

HET a molekula további részéhez nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, a molekula további részéhez kapcsolódó nitrogénatomot is beleértve összesen legföljebb három nitrogén heteroatomot tartalmazó hattagú heteroaril-gyűrűt jelent, ami gyűrűtag-szénatomon oxo- vagy tioxo-szubsztituenst hordoz, és adott esetben bármely szubsztituálható szénatomon egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenst hordoz; és

Q (Q1) - (Q9) általános képletű csoportot jelent, amelyekben

R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy fluoratomot jelent;

A_1 szénatomot vagy nitrogénatomot jelent;

B_1 oxigénatomot vagy kénatomot jelent, vagy a (Q9) csoportban NH csoportot is jelenthet;

X_q oxigénatomot, kénatomot vagy $N-R^1$ csoportot jelent, ahol R^1 hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot képvisel; mimellett

a (Q7) csoportban az egyedi A_1 szimbólumok azzal a feltétellel jelentenek egymástól függetlenül szén- vagy nitrogénatomot, hogy a hattagú gyűrű legföljebb két nitrogén heteroatomot tartalmazhat, T bármely A_1 atomnál kapcsolódhat a (Q7) csoporthoz, ha az adott A_1 atom szénatom, és a (Q7) csoport az öttagú gyűrűben A_1 és



B₁ között elhelyezkedő szénatomon, vagy ha A₁ szénatomot jelent, az A₁ helyén álló szénatomon keresztül kapcsolódik a molekula többi részéhez;

a (Q8) csoport esetén T a két lehetséges gyűrűtag-szénatom bármelyikénél kapcsolódhat az öttagú gyűrűhöz, és a (Q8) csoport a benzolgyűrűben feltüntetett kötés két oldalán elhelyezkedő szénatomok bármelyikén keresztül kapcsolódhat a molekula többi részéhez; és

a (Q9) csoport a hattagú gyűrűben feltüntetett kötés két oldalán elhelyezkedő szénatomok bármelyikén keresztül kapcsolódhat a molekula többi részéhez; és T az alábbi (TA) - (TD) pontokban felsorolt csoportokat jelenti (a felsorolandó csoportokban szereplő AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 és CY2 szimbólumok jelentését külön közöljük):

(TA) T a következő csoportokat jelenti:

(TAa) AR1, AR1-(1-4 szénatomos alkil)-, szénatomon keresztül kapcsolódó AR2, AR3 csoport;

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

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

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

(TAe) AR1-S(O)_q-, AR2-S(O)_q-, AR3-S(O)_q- csoport, amelyekben q értéke 0, 1 vagy 2;

(TAf) 1, 2 vagy 3 nitrogénatomot tartalmazó, nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, adott esetben szubsztituált, teljesen telítetlen öttagú heteroaril-gyűrűrendszer;

(TAg) szénatomon keresztül kapcsolódó tropol-3-on- vagy tropol-4-on-csoport, amihez adott esetben a kapcsolódás pontjával nem szomszédos helyzetben szubsztituens(ek) kapcsolódhat(nak); vagy

(TB) T a következő csoportokat jelenti:

(TBa) halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amihez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkanoil-, ciano-, halogén-, trifluor-metil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, -NR_vR_w, (1-6



szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, N-(1-4 szénatomos alkil)-N-(1-4 szénatomos alkanoil)-amino-, 1-4 szénatomos alkil-S(O)_q- (ahol q értéke 0, 1 vagy 2), CY1, CY2 és/vagy AR1 szubsztituens kapcsolódhat;

(TBb) -NR^{v1}R^{w1} csoport;

(TBc) etenil-, 2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-ciano-etenil-, 2-ciano-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-nitro-etenil-, 2-nitro-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil]-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil]-etenil-, 2-(AR1)-etenil- vagy 2-(AR2)-etenil-csoport;

(TBd) R¹⁰CO-, R¹⁰S(O)_q- (ahol q értéke 0, 1 vagy 2) vagy R¹⁰CS- csoport, amelyekben R¹⁰ az alábbi (TBda)-(TBdc) pontokban felsorolt csoportokat jelenti:

(TBda) CY1 vagy CY2 csoport;

(TBdb) hidrogénatom vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, trifluor-metil-, -NR^vR^w, etenil-, 2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-ciano-etenil-, 2-ciano-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-nitro-etenil-, 2-nitro-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil]-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil]-etenil-, 2-(AR1)-etenil- vagy 2-(AR2)-etenil-csoport; vagy

(TBdc) 1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő, a (TBa) pontban megadott szubsztituens vagy (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p-NH- vagy (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p(1-4 szénatomos alkil)N-szubsztituens kapcsolódhat (az utóbbiakban p értéke 1 vagy 2);

és a (TB) pontban felsorolt csoportokban R^v hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot, R^w hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot, R^{v1} hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoportot, míg R^{w1} hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, (1-4 szénatomos alkil)-CO- vagy (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- csoportot jelent (az utóbbiban q értéke 1 vagy 2); vagy

(TC) T a következő csoportokat jelenti:



(TCa) adott esetben szubsztituált, adott esetben oxidált, teljesen telített, egy oxigén-, kén- vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó négytagú monociklusos gyűrű, amely gyűrűtag nitrogénatomon vagy gyűrűtag sp^3 szénatomon keresztül kapcsolódik;

(TCb) adott esetben szubsztituált, adott esetben oxidált, egy oxigén-, kén- vagy nitrogén heteroatomot tartalmazó öttagú, monociklusos gyűrű, amely gyűrűtag nitrogénatomon vagy gyűrűtag sp^3 vagy sp^2 szénatomon keresztül kapcsolódik, és a gyűrű (az adott esetben jelenlévő kapcsoló sp^2 szénatom kötéseit kivéve) teljesen telített;

(TCc) adott esetben szubsztituált, adott esetben oxidált, egy vagy két oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó hat- vagy héttagú monociklusosm gyűrű, amely gyűrűtag nitrogénatomon vagy gyűrűtag sp^3 vagy sp^2 szénatomon keresztül kapcsolódik, és a gyűrű (az adott esetben jelenlévő kapcsoló sp^2 szénatom kötéseit kivéve) teljesen telített; vagy

(TD) T a következő csoportokat jelenti:

(TDa) kizárólagos gyűrűtag heteroatomokként 0, 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmazó biciklusos spiro-szerkezetű gyűrűrendszer, amely szerkezetileg egy, a molekula további részéhez gyűrűtag nitrogénatomon vagy gyűrűtag sp^3 vagy sp^2 szénatomon keresztül kapcsolódó, öt- vagy hattagú gyűrűből és ehjhez a kapcsolódás helyével szomszédostól eltérő helyzetben spiro-szénatomon keresztül kapcsolódó 3-, 4- vagy 5-tagú gyűrűből áll, és a biciklusos gyűrűrendszer

(i) az adott esetben jelenlévő kapcsoló sp^2 szénatom kötéseit kivéve teljesen telített,

(ii) a gyűrűrendszerben egy -N(Rc)- csoportot tartalmaz a kapcsolódás helyétől legalább két szénatommal távolabb, ha a molekula többi részéhez való kapcsolódás gyűrűtag nitrogénatomon vagy sp^2 szénatomon keresztül történik, vagy egy esetleges szubsztituensben, a kapcsolódás helyével nem szomszédos helyzetben, egy -N(Rc)- csoportot tartalmaz, és

(iii) adott esetben valamely szubsztituálható gyűrűtag szénatomon további szubsztituens hordoz; vagy



(*TBd*) a molekula többi részéhez gyűrűtag nitrogénatomon vagy gyűrűtag sp^2 vagy sp^3 szénatomon keresztül kapcsolódó, szerkezetében 1, 2 vagy 3 szénatomból álló hidat tartalmazó, 0, 1 vagy 2 gyűrűtag nitrogénatomot és adott esetben egy további oxigén- vagy kén-heteroatomot tartalmazó, 7-, 8- vagy 9-tagú biciklusos gyűrűrendszer, amely

- (i) az adott esetben jelenlévő kapcsoló sp^2 szénatom kötéseit kivéve teljesen telített;
- (ii) a gyűrűrendszerben egy -O- vagy -S- heteroatomot vagy egy -N(Rc)- csoportot tartalmaz a kapcsolódás helyétől legalább két szénatommal távolabb, ha a molekula többi részéhez való kapcsolódás gyűrűtag nitrogénatomon vagy sp^2 szénatomon keresztül történik, vagy egy esetleges szubsztituensben, a kapcsolódás helyével nem szomszédos helyzetben, egy -N(Rc)- csoportot tartalmaz, és
- (iii) adott esetben valamely szubsztituálható gyűrűtag szénatomon további szubsztituens hordoz;

és a fentiekben felsorolt csoportokban **Rc** az alábbi (Rc1)-(Rc5) pontokban felsorolt csoportokat jelenti:

(*Rc1*) 1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyhez adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkanoil-szubsztituens kapcsolódhat (a geminális diszubsztitúciót is beleértve), és/vagy amely ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-, az AR-csoportoknál közlendő módon szubsztituált fenil- vagy (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- csoporttal (az utóbbiban q értéke 0, 1 vagy 2) monoszubsztituálva lehet; vagy amelynek bármely szénatomjához - az alkilánc első szénatomját kivéve - adott esetben egy vagy több hidroxilcsoport és/vagy fluoratom kapcsolódhat (a geminális diszubsztitúciót is beleértve), és/vagy adott esetben a következő csoportokkal monoszubsztituálva lehet: oxocsoport, -NR_vR_w csoport (ahol R_v és R_w egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent), (1-6 szénatomos alkanoil)-amino-csoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-csoport, N-(1-4 szénatomos alkil)-N-(1-6 szénatomos alkanoil)-amino-csoport, (1-4



szénatomos alkil)-S(O)_p-NH- vagy (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p(1-4 szénatomos alkil)N-csoport (az utóbbiakban p értéke 1 vagy 2);

(Rc2) R¹³CO-, R¹³SO₂- vagy R¹³CS- csoport, amelyekben R¹³ az alábbi (Rc2a)-(Rc2e) pontokban felsorolt csoportokat jelenti:

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

(Rc2b) hidrogénatom, -NRvRw csoport (amelyben Rv és Rw egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent), vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, trifluor-metil-, etenil-, 2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-ciano-etenil-, 2-ciano-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-nitro-etenil-, 2-nitro-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil]-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil]-etenil-, 2-(AR1)-etenil-, 2-(AR2)-etenil- vagy 2-(AR2a)-etenil- csoport;

(Rc2c) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amelyhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig hidroxil-, 1-10 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-, 1-4 szénatomos alkanoil-, foszforil- [-O-P(O)(OH)₂], mono-(1-4 szénatomos alkoxi)-foszforil-, di-(1-4 szénatomos alkoxi)-foszforil-, foszfíril- [-O-P(OH)₂], mono-(1-4 szénatomos alkoxi)-foszfíril-, di-(1-4 szénatomos alkoxi)-foszfíril- és/vagy aminocsoport kapcsolódhat (a geminális diszubsztitúciót is beleértve), és/vagy amely adott esetben a következőkben felsorolt csoportok bármelyikével monoszubsztituálva lehet: foszfonátcsoportok [foszfono, -P(O)(OH)₂ és mono- és di-(1-4 szénatomos alkoxi)-származékai], foszfinátcsoportok [-P(OH)₂ és mono- és di-(1-4 szénatomos alkoxi)-származékai], halogénatom, ciano-, trifluor-metil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, (1-6 szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, N-(1-4 szénatomos alkil)-N-(1-6

szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p-NH-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p(1-4 szénatomos alkil)N-, (fluorozott 1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p-NH-, (fluorozott 1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p(1-4 szénatomos alkil)N-, CY1, CY2, AR1, AR2, AR3, AR1-O-, AR2-O-, AR3-O-, AR1-S(O)_q-, AR2-S(O)_q-, AR3-S(O)_q-, AR1-NH-, AR2-NH-, AR3-NH- csoport (a felsoroltakban p értéke 1 vagy 2 és q értéke 0, 1 vagy 2), továbbá az AR2 és AR3 csoportot tartalmazó csoportoknak megfelelő, AR2a, AR2b, AR3a és AR3b csoportot tartalmazó csoportok; továbbá olyan (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- csoport, amelynek alkilcsoportja adott esetben a következőkben felsorolt csoportok bármelyikével monoszubsztituálva lehet: hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, foszforilcsoportok [-O-P(O)(OH)₂ és mono- és di-(1-4 szénatomos alkoxi)-származékai], foszfirilcsoportok [-O-P(OH)₂ és mono- és di-(1-4 szénatomos alkoxi)-származékai], halogénatom, amino-, ciano-, trifluor-metil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, karboxil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, (1-6 szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, N-(1-4 szénatomos alkil)-N-(1-6 szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p-NH-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p(1-4 szénatomos alkil)N-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q-, AR1-S(O)_q-, AR2-S(O)_q-, AR3-S(O)_q- csoport, továbbá az AR2 és AR3 csoportot tartalmazó csoportoknak megfelelő, AR2a, AR2b, AR3a és AR3b csoportot tartalmazó csoportok (a felsoroltakban p és q értéke a fenti);

(Rc2d) R¹⁴C(O)O-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, amelyben R¹⁴ AR1 csoportot, AR2 csoportot, az alkilcsoporton adott esetben karboxil- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal szubsztituált (1-4 szénatomos alkil)-amino-csoportot, benzil-oxi-(1-4

szénatomos alkil)-csoportot, vagy adott esetben az (Rc2c) pontban megadottak szerint szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoportot jelent;

(Rc2e) $R^{15}O$ - csoport, amelyben R^{15} benzilcsoportot, adott esetben az (Rc2c) pontban megadottak szerint szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot vagy CY1, CY2 vagy AR2b csoportot jelent;

(Rc3) hidrogénatom, ciano-, 2-ciano-etenil-, 2-ciano-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil]-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil]-etenil-, 2-nitro-etenil-, 2-nitro-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-(AR1)-etenil- vagy 2-(AR2)-etenilcsoport, vagy (Rc3a) képletű csoport, amelyben

$X^{00}-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-NHR^{17}$ vagy $-N(R^{17})_2$ csoportot jelent, és az $-NHR^{17}$ és $-N(R^{17})_2$ csoportban R^{17} hidrogénatomot, míg az $-OR^{17}$, $-SR^{17}$ és $-NHR^{17}$ csoportban R^{17} 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy AR2 csoportot képvisel, és

R^{16} ciano-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 4-7 szénatomos cikloalkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkanoil- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot jelent;

(Rc4) tritil-, AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a vagy AR3b csoport; vagy

(Rc5) $RdOC(Re)=CH(C=O)-$, $RfC(=O)-C(=O)-$, $RgN=C(Rh)-C(=O)-$ vagy $RiNH-C(Rj)=CHC(=O)-$ csoport, amelyekben Rd 1-6 szénatomos alkilcsoportot és Re hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy Rd és Re együtt 3-4 szénatomos alkilén-láncot alkot, Rf hidrogénatomot, $-NRvRw$ csoportot (amelyben Rv és Rw egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent), vagy 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkoxi)-, hidroxil-(2-6 szénatomos alkoxi)-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(2-6 szénatomos alkoxi)- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(2-6 szénatomos alkoxi)-csoportot jelent, Rg 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoportot jelent, Rh hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, Ri

hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, AR1, AR2, AR2a vagy AR2b csoportot jelent, és Rj hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

és a fentiekben felsorolt csoportokban

AR1 adott esetben szubsztituált fenil- vagy naftilcsoportot jelent;

AR2 adott esetben szubsztituált, teljesen telítetlen (azaz a maximális lehetséges számú telítetlen kötést tartalmazó), legfőljebb 4 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, O-O, O-S vagy S-S kötést azonban nem tartalmazó, öt- vagy hattagú monociklusos heteroaril-csoportot jelent, amely gyűrűtag szénatomon vagy (ha ezáltal a gyűrű nem kvaternerizálódik) gyűrűtag nitrogénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

AR2a az AR2 csoport részlegesen hidrogénezett (azaz a gyűrűben a maximálisnál kevesebb telítetlen kötést tartalmazó) variánsát jelenti, amely gyűrűtag szénatomon vagy (ha ezáltal a gyűrű nem kvaternerizálódik) gyűrűtag nitrogénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

AR2b az AR2 csoport teljesen hidrogénezett (azaz a gyűrűben telítetlen kötést nem tartalmazó) variánsát jelenti, amely gyűrűtag szénatomon vagy gyűrűtag nitrogénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

AR3 adott esetben szubsztituált, teljesen telítetlen (azaz a maximális lehetséges számú telítetlen kötést tartalmazó), legfőljebb 4 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, O-O, O-S vagy S-S kötést azonban nem tartalmazó, 8-, 9- vagy 10-tagú biciklusos heteroaril-gyűrűrendszert jelent, amely a két gyűrű bármelyik gyűrűtag szénatomján keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

AR3a az AR3 csoport részlegesen hidrogénezett (azaz a gyűrűben a maximálisnál kevesebb telítetlen kötést tartalmazó) variánsát jelenti, amely a két gyűrű bármelyikében lévő gyűrűtag szénatomon vagy (ha ezáltal a gyűrű nem kvaternerizálódik) gyűrűtag nitrogénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

AR3b az AR3 csoport teljesen hidrogénezett (azaz a gyűrűben telítetlen kötést nem tartalmazó) variánsát jelenti, amely a két gyűrű bármelyikében lévő gyűrűtag szénatomon vagy gyűrűtag nitrogénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

AR4 adott esetben szubsztituált, teljesen telítetlen (azaz a maximális lehetséges számú telítetlen kötést tartalmazó), legföljebb 4 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, O-O, O-S vagy S-S kötést azonban nem tartalmazó, 13- vagy 14-tagú triciklusos heteroaril-csoportot jelent, amely a három gyűrű bármelyikében lévő gyűrűtag szénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

AR4a az AR4 csoport részlegesen hidrogénezett (azaz a gyűrűben a maximálisnál kevesebb telítetlen kötést tartalmazó) variánsát jelenti, amely a három gyűrű bármelyikében lévő gyűrűtag szénatomon vagy (ha ezáltal a gyűrű nem kvaternerizálódik) gyűrűtag nitrogénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

CY1 adott esetben szubsztituált ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoportot jelent; és

CY2 adott esetben szubsztituált ciklopentenil- vagy ciklohexenilcsoportot jelent.

Ha a leírásban azt a megjelölést használjuk, hogy egy gyűrű "az adott esetben jelenlévő sp^2 szénatom kötéseit kivéve teljesen telített", ezen azt értjük, hogy a gyűrű $C=C$ kettős kötéssel kapcsolódik a molekula további részéhez.

Egy további kiviteli alak szerint a találmány olyan (I) általános képletű vegyületekre is vonatkozik, ahol az (Rc1) pontban az 1-6 szénatomos alkilcsoport egyik lehetséges szubsztituenseként említett fenilcsoport az AR1 csoportnál megadott módon szubsztituálva lehet, és ahol az (Rc2c) pontban R^{13} egyik lehetséges jelentéseként megdott 1-10 szénatomos alkilcsoportoz esetleges szubsztituensként még karboxilcsoport is kapcsolódhat.

Ha T a fenti (TAf) pontban megadott, 1, 2 vagy 3 nitrogénatomot tartalmazó, nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, teljesen telítetlen öttagú heteroaril-gyűrűt je-



lent, ez a heteroaril-gyűrű előnyösen (TAf1)-(TAf6) képletű csoport, célszerűen (TAf1), (TAf2), (TAf4) vagy (TAf5) képletű csoport, különösen előnyösen (TAf1) és/vagy (TAf2) képletű csoport lehet. Különösen előnyös, ha ezezt a csoportokat (Q1) vagy (Q2) képletű csoport - célszerűen (Q1) képletű csoport - hordozza.

A (TAf1) - (TAf6) képletű csoportokban

R^6 hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 1-4 szénatomos alkanoil-, karbamoil- vagy cianocsoportot jelent, és ha egynél több R^6 csoport van jelen, ezek azonosak vagy eltérőek lehetnek;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy trifluor-metil-, ciano-, nitro-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- (ahol q értéke 0, 1 vagy 2), 1-4 szénatomos alkanoil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (2-4 szénatomos alkanoil)-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-, benzil-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-, (2-4 szénatomos alkanoil)-amino-, -CONR_vR_w, -NR_vR_w vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol az 1-4 szénatomos alkilcsoportoz adott esetben hidroxil-, trifluor-metil-, ciano-, nitro-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- (ahol q értéke 0, 1 vagy 2), (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-, -CONR_vR_w vagy -NR_vR_w szubsztituens kapcsolódhat, és a felsorolt képletekben R_v és R_w egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; vagy

R^4 az alábbi (TAfa)-(TAfc) pontokban felsorolt csoportokat jelenti, vagy R^4 és R^5 egyike az előző bekezdésben felsorolt, másika pedig az alábbi (TAfa)-(TAfc) pontokban felsorolt csoportokat jelenti:

(TAfa) (TAfa1) általános képletű csoport, amelyben

Z^0 hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és

X^0 és Y^0 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, ciano-, nitro-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- (ahol q értéke 0, 1 vagy 2), R_vR_wNSO₂-, trifluor-metil-, pentafluor-etil-,



1-4 szénatomos alkanoil- vagy $-\text{CONRvRw}$ csoport, és a felsorolt csoportokban Rv és Rw egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; vagy

X^0 és Y^0 egyike az előző bekezdésben felsorolt csoportokat jelenti, másika pedig fenil-, fenil-karbonil-, $-\text{S(O)}_q$ -fenil (ahol q értéke 0, 1 vagy 2), N-fenil-karbamoil-, fenil-amino-szulfonil-, AR_2 , $(\text{AR}_2)\text{-CO-}$, $(\text{AR}_2)\text{-S(O)}_q$ - (ahol q értéke 0, 1 vagy 2), N- (AR_2) -karbamoil- vagy (AR_2) -amino-szulfonil-csoportot jelent, és a (TAfa) pontban szereplő bármely fenilcsoporthoz adott esetben legfőljebb 3 azonos vagy eltérő 1-4 szénatomos alkil-, ciano-, trifluor-metil-, nitro-, halogén- és/vagy (1-4 szénatomos alkil)-szulfonil-szubsztituens kapcsolódhat;

(TAfb) $\text{-C}\equiv\text{CH}$ vagy $\text{-C}\equiv\text{C}$ (1-4 szénatomos alkil) képletű acetilén-csoport; vagy

(TAfc) $\text{-X}^1\text{-Y}^1\text{-AR}_2$, $\text{-X}^1\text{-Y}^1\text{-AR}_{2a}$, $\text{-X}^1\text{-Y}^1\text{-AR}_{2b}$, $\text{-X}^1\text{-Y}^1\text{-AR}_3$, $\text{-X}^1\text{-Y}^1\text{-AR}_{3a}$ vagy $\text{-X}^1\text{-Y}^1\text{-AR}_{3b}$ képletű csoport, amelyekben

X^1 vegyértékkötést vagy -CH(OH)- csoportot jelent, és Y^1 jelentése $\text{-(CH}_2)_m\text{-}$, $\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_m\text{-}$, $\text{-CO-(CH}_2)_m\text{-}$, $\text{-C(=S)NH-(CH}_2)_m\text{-}$ vagy $\text{-C(=O)O-(CH}_2)_m\text{-}$ csoport, vagy

X^1 $\text{-(CH}_2)_n\text{-}$ vagy $\text{-CH(Me)-(CH}_2)_m\text{-}$ csoportot jelent, és Y^1 jelentése $\text{-(CH}_2)_m\text{-NH-(CH}_2)_m\text{-}$, $\text{-CO-(CH}_2)_m\text{-}$, $\text{-CONH-(CH}_2)_m\text{-}$, $\text{-C(=S)NH-(CH}_2)_m\text{-}$, $\text{-C(=O)O-(CH}_2)_m\text{-}$ vagy $\text{-S(O)}_q\text{-(CH}_2)_m\text{-}$ csoport; vagy

X^1 $\text{-CH}_2\text{O-}$, $\text{-CH}_2\text{NH-}$ vagy $\text{-CH}_2\text{N}$ (1-4 szénatomos alkil)-csoportot jelent, és Y^1 jelentése $\text{-CO-(CH}_2)_m\text{-}$, $\text{-CONH-(CH}_2)_m\text{-}$ vagy $\text{-C(=S)NH-(CH}_2)_m\text{-}$ csoport, továbbá

ha X^1 $\text{-CH}_2\text{NH-}$ vagy $\text{-CH}_2\text{N}$ (1-4 szénatomos alkil)-csoportot jelent, akkor Y^1 $\text{-SO}_2\text{-}$ csoport is lehet, és ha X^1 $\text{-CH}_2\text{O-}$ vagy $\text{-CH}_2\text{N}$ (1-4 szénatomos alkil)-csoportot jelent, akkor Y^1 $\text{-(CH}_2)_m\text{-}$ csoport is lehet,

és a felsorolt csoportokban n értéke 1, 2 vagy 3, q értéke 0, 1 vagy 2, és m értéke 0, 1, 2 vagy 3, és ha egy csoportban két m szimbólum szerepel, ezek értéke azonos vagy eltérő lehet.



Magyarázatként rögzítjük, hogy az $-X^1$ - helyén álló kétatomos kapcsoló csoportok (például a $-CH_2NH-$ csoport) kapcsolódását úgy értelmezzük, hogy a csoport baloldali része (példánkban a $-CH_2-$ rész) kapcsolódik a (TAf1)-(TAf6) képletű csoporthoz, és a jobboldali része (példánkban az $-NH-$ rész) kapcsolódik a (TAfc) pontban meghatározott csoportokban szereplő $-Y^1$ - csoporthoz. Hasonlóan, az $-Y^1$ - helyén álló kétatomos kapcsoló csoportok (például a $-CONH-$ csoport) kapcsolódását úgy értelmezzük, hogy a csoport baloldali része (példánkban a $-CO-$ rész) kapcsolódik az $-X^1$ - csoport jobboldali részéhez, és a jobboldali része (példánkban az $-NH-$ rész) kapcsolódik a 8TAfc) pontban meghatározott csoportokban szereplő AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a vagy AR3b csoporthoz.

R^6 előnyösen hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport lehet, míg R^4 és R^5 előnyösen egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelenthet, vagy egyikük a (TAfa) pontban felsorolt csoportokat jelentheti. A (TAf1)-(TAf6) csoportok egyéb előnyös szubsztituens-kombinációit a példákban közöljük. A legelőnyösebb az ilyen előnyös szubsztituenseket hordozó (TAf2) képletű csoport.

Ha T a fenti (TAg) pontban megadott, szénatomon keresztül kapcsolódó, adott esetben a kapcsolódás helyével nem szomszédos helyzetben szubsztituált tropol-3-on- vagy tropol-4-on-csoportot jelent, ez a csoport előnyösen (TAg1), (TAg2) vagy (TAg3) általános képletű csoport lehet. Különösen előnyös, ha az (I) általános képletű vegyületekben ezeket a csoportokat (Q1) vagy (Q2) képletű [célszerűen (Q1) képletű] csoport hordozza.

A (TAg1), (TAg2) és (TAg3) általános képletű csoportokban R^7 az alábbi (TAga)-(TAgc) pontokban felsorolt csoportokat jelentheti:
(TAga) hidrogénatom vagy adott esetben egy vagy két fluor-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy $-NRvRw$ csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport (a geminálisan diszubsztituált csoportokat kivéve);



(TA_{gb}) R⁸-O-, R⁸-S-, R⁸-NH- vagy R⁸R⁸-N- csoport, amelyekben R⁸ jelentése a következő azzal, hogy a két R⁸ csoportot tartalmazó csoportokban az egyedi R⁸ csoportok jelentése azonos vagy eltérő lehet: hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyekhez adott esetben egy vagy két hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil- és/vagy -NRvRw szubsztituens kapcsolódhat (a geminálisan diszubsztituált csoportokat kivéve), adott esetben egy vagy két -NRvRw szubsztituenset hordozó 2-4 szénatomos alkenilcsoport, adott esetben egy vagy két -NRvRw és/vagy hidroxil-szubsztituenset hordozó 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, vagy fenil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy piridil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenil- vagy piridilgyűrűhöz (az utóbbi előnyösen piridin-4-il-gyűrű lehet) adott esetben egy vagy két -NRvRw szubsztituens kapcsolódhat; vagy

(TA_{gc}) morfolino-, tiomorfolino- vagy pirrolidinocsoport, amelyek 3-as és/vagy 4-es helyzetéhez adott esetben 1-4 szénatomos alkil-szubsztituens kapcsolódhat, a 4-es helyzetben R⁹-, R⁹-O-, R⁹-S-, R⁹-NH- vagy R⁹R⁹-N- csoporttal szubsztituált piperidino-csoport, ahol R hidrogénatomot vagy adott esetben egy vagy két hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil- és/vagy -NRvRw csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent (a geminálisan diszubsztituált csoportok kivételével), és a két R⁹ csoportot tartalmazó csoportokban az egyes R⁹ csoportok jelentése azonos vagy eltérő lehet, vagy piperazinocsoport, amelynek 4-es helyzetéhez adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 1-4 szénatomos alkanoil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy (1-4 szénatomos alkil)-szulfonil-szubsztituens, 3-as és/vagy 5-ös helyzetéhez pedig adott esetben 1-4 szénatomos alkil-szubsztituens kapcsolódhat, és a felsorolt csoportokban Rv és Rw egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

Ha T a fenti (TCa)-(TCc) pontokban felsorolt csoportokat jelenti, ezek előnyösen (TC1), (TC2), (TC3) és (TC4) általános képletű csoportok lehetnek, ahol a (TC1) általános képletű csoportban >A₃-B₃- >C(Rq)-CH(Rr) csoportot, G pedig



-O-, -S-, -SO-, -SO₂- vagy >N(Rc) csoportot jelent;

a (TC2) általános képletű csoportban m1 értéke 0, 1 vagy 2; >A₃-B₃- >C=C(Rr) vagy >C(Rq)-CH(Rr) csoportot, G pedig -O-, -S-, -SO-, -SO₂- vagy >N(Rc) csoportot jelent;

a (TC3) általános képletű csoportban m1 értéke 0, 1 vagy 2; >A₃-B₃- >C(Rq)-CH(Rr)- csoportot jelent (amelyben Rq és Rr nem jelenthet azonosan hidrogénatomot), és G -O-, -S-, -SO-, -SO₂- vagy >N(Rc) csoportot jelent; és

a (TC4) általános képletű csoportban n1 értéke 1 vagy 2, o1 értéke 1 vagy 2, és n1 + o1 értéke 2 vagy 3; >A₃-B₃- >C=C(Rr)- vagy >C(Rq)-CH(Rr)- vagy >N-CH₂- csoportot jelent; G -O-, -S-, -SO-, -SO₂- vagy >N(Rc) csoportot jelent; és Rp hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot (az >A₃-B₃- által meghatározott ilyen szubsztitúciótól eltérően) vagy hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-csoportot jelent; és

a (TC1), (TC2) és (TC4) általános képletű csoportban m1, n1 és o1 értéke a fenti; és >A₃-B₃- >N-CH₂- csoportot és ugyanakkor G >C(R¹¹)(R¹²), >C=O, >C-OH, >C-(1-4 szénatomos alkoxi), >C=N-OH, >C=N-(1-4 szénatomos alkoxi), >C=N-N-CO-(1-4 szénatomos alkoxi), >C=N-NH-(1-4 szénatomos alkil) vagy >C=N-N(1-4 szénatomos alkil)₂ csoportot jelent, és az utóbbi két csoportban szereplő 1-4 szénatomos alkilcsoportokhoz adott esetben hidroxil-szubsztituens kapcsolódhat;

és a felsorolt képletekben

> két egyszeres kötést jelent,

Rq hidrogénatomot, halogénatomot vagy hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-csoportot jelent;

Rr hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és ha egy csoportban egynél több Rr csoport szerepel, ezek jelentése azonos vagy eltérő lehet;

R¹¹ hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-, fluorozott 1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkil)-tio-(1-4 szénatomos alkil)- vagy hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot jelent, és



R^{12} - $[C(Rr)(Rr)]_{m2}$ -N(Rr)(Rc) csoportot jelent, amelyben $m2$ értéke 0, 1 vagy 2, és

a G , $>A_3-B_3$ - és R_p által meghatározott gyűrű-szubsztitúciókon kívül minden egyes gyűrűrendszer az $>A_3$ kapcsolódási helyével nem szomszédos szénatomon adott esetben még legföljebb két azonos vagy eltérő szubsztituenst, és pedig 1-4 szénatomos alkilcsoportot, fluorozott 1-4 szénatomos alkilcsoportot (a trifluor-metil-csoportot is beleértve), (1-4 szénatomos alkil)-tio-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot, hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot, aminocsoportot, amino-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-csoportot, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot, karboxilcsoportot, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot, AR-oxi-metil-csoportot, AR-tio-metil-csoportot, oxocsoportot (=O) [attól eltérően, amikor $G > N-Rc$ csoportot és ebben Rc az (Rc2) pontban meghatározott csoportot jelent] vagy az Rc csoport jelentésénél meghatározott csoportot hordozhat, továbbá ha G -O- vagy -S- csoportot jelent, még hidroxil- vagy halogén-szubsztituenst is hordozhat, és a felsorolt képletekben AR az (IP) általános képletnél megadott AR csoportokat, Rc pedig az (Rc1)-(Rc5) pontokban korábban felsorolt csoportokat jelenti.

Félreértések elkerülése végett rögzítjük, hogy a (TC2), (TC3) és (TC4) általános képletű csoporthozban $()_{m1}$, $()_{n1}$ és $()_{o1}$ rendre $(-CH_2-)_{m1}$, $(-CH_2-)_{n1}$ és $(-CH_2-)_{o1}$ csoportot jelent, amelyek adott esetben a fentieknek megfelelően szubsztituálva lehetnek.

A (TC1)-(TC4) csoportok és további esetleges szubsztituenseik meghatározásában szereplő AR csoportok előnyösen AR2 csoportok lehetnek, és a további esetleges szubsztituensek előnyösen az Rc csoport meghatározásától eltérő csoportok lehetnek. G előnyösen $>N(Rc)$ vagy $>C(R^{11})(R^{12})$ csoportot jelenthet.



A (TCa)-(TCc) pontbeli csoportok, valamint a (TC1)-(TC4) általános képletű csoportok különösen előnyös képviselői a (TC5)-(TC11) általános képletű csoportok, amelyekben Rc jelentése a fentiekben vagy a későbbiekben megadott.

Kiemelkedően előnyösek a (TC5), (TC6), (TC7) és (TC9) általános képletű csoportok [ezek közül is elsősorban a (TC5) általános képletű csoport], amelyekben Rc a fentiekben vagy a későbbiekben megadott csoportokat, kiemelkedően előnyösen $R^{13}CO$ - csoportot jelent (az utóbbiban R^{13} előnyös jelentéseit a későbbiekben közöljük). A (TC5) általános képletű csoportban Rc előnyösen az (Rc2) pontban felsorolt csoportokat, különösen előnyösen $R^{13}CO$ - csoportot jelenthet (az utóbbiban R^{13} előnyös jelentéseit a későbbiekben közöljük). A (TC7) általános képletű csoportokban Rc előnyösen az (Rc3) vagy (Rc4) pontban felsorolt csoportokat jelentheti.

Különösen előnyös, ha a (TCa)-(TCc) pontbeli csoportok fent felsorolt előnyös jelentéseinek megfelelő T csoportokat olyan (I) általános képletű vegyületek tartalmaznak, amelyekben Q (Q1) vagy (Q2) képletű csoportot [ezek közül célszerűen (Q1) képletű csoportot] jelent. Az ilyen vegyületek közül kiemelkedően előnyösek a HET helyén izoxazol-gyűrűt tartalmazó származékok.

Ha T a fenti (TDa) pontban megadott biciklusos spiro-szerkezetű gyűrűrendszer jelent, ez előnyösen (TDa1)-(TDa9) általános képletű csoport lehet. Különösen előnyös, ha ezeket a T csoportokat olyan (I) általános képletű vegyületek tartalmazzák, amelyekben Q (Q1) vagy (Q2) képletű csoportot [célszerűen (Q1) képletű csoportot] jelent.

A (TDa1)-(TDa9) általános képletű csoportokban

(i) az A_4 kapcsoló csoport nitrogénatom vagy sp^3 vagy sp^2 szénatom lehet (az utóbbi esetben a kettős kötés bármelyik irányba irányulhat);

(ii) a *-gal és ** -gal jelölt helyzetű gyűrűtag szénatomok egyikét -NRc-, >CH-NHRc, >CH-NRc-(1-4 szénatomos alkil), >CH-CH₂-NHRc vagy >CH-CH₂-NRc-(1-4 szénatomos alkil)-csoport helyettesítheti (ahol a centrális -CH₂- csoportok adott eset-



ben egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenszt hordozhatnak), azzal a feltétellel, hogy a *-gal jelölt helyzetű szénatomokat az A_4 kapcsoló csoportot tartalmazó gyűrűben nem helyettesítheti -NH- csoport akkor, ha A_4 nitrogénatomot vagy sp^2 szénatomot jelent, és a (TDa1), (TDa4) és (TDa5) általános képletű csoportokban lévő háromtagú gyűrűkben a *-gal jelölt helyzetű szénatomokat nem helyettesítheti -NH- csoport; és

(iii) a gyűrűrendszer szubsztituálható szénatomjához/szénatomjaihoz adott esetben legföljebb két (további), azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedig 1-4 szénatomos alkilcsoport, fluorozott 1-4 szénatomos alkilcsoport (a trifluor-metil-csoportot is beleértve), (1-4 szénatomos alkil)-tio-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, hidrox-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, amino-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-csoport, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, karboxilcsoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, AR2-oxo-metil-csoport, AR2-tio-metil-csoport, oxocsoport ($=O$) [attól eltérően, amikor a gyűrű $>NR_c$ csoportot tartalmaz és ebben R_c az (Rc2) pontban meghatározott csoportot jelent], továbbá hidroxilcsoport vagy halogénatom kapcsolódhat,

és a felsorolt képletekben R_c a korábban megadott vagy a későbbiekben közlendő csoportokat jelenti.

Ha T a fenti (TDb) pontban megadott, 1, 2 vagy 3 szénatomos hidat tartalmazó 7-, 8- vagy 9-tagú biciklusos gyűrűrendszert jelent, ez a csoport előnyösen a (TDb1)-(TDb14) képleteken bemutatott vázszerkezetű csoport lehet, ahol

(i) a gyűrűrendszer 0, 1 vagy 2 gyűrűtag nitrogénatomot és adott esetben 1 további oxigén- vagy kén-heteroatomot tartalmaz, és az adott esetben jelenlévő gyűrűtag heteroatom(ok) a (TDb1) képletű csoport háromtagú gyűrűjének részét alkotó helyzeteken kívül a gyűrűrendszer bármelyik helyzetében elhelyezkedhet(nek);

(ii) a gyűrűrendszer gyűrűtag nitrogénatomon vagy gyűrűtag sp^3 vagy sp^2 szénatomon keresztül (ahol a kettős kötés bármelyik irányba irányulhat) kapcsolód-



hat, és a kapcsolódás helye bármelyik gyűrű bármelyik helyzete lehet, a hídcsúcs-helyzetet és a (TDb2) (TDb6) és (TDb11) képletű csoport négytagú gyűrűjében lévő sp^2 szénatomot kivéve;

(iii) az O vagy S heteroatomot tartalmazó gyűrűktől eltérően a kapcsolódás helyével nem szomszédos gyűrűtag-szénatomok egyikét -NRc- csoport helyettesítheti (a hídcsúcsától eltérő helyzetben), vagy $>C(H)-NHRc$, $>C(H)-NRc$ -(1-4 szénatomos alkil), $>C(H)-CH_2-NHRc$ vagy $>C(H)-NRc$ -(1-4 szénatomos alkil) csoport helyettesítheti, amelyekből a zárójelbe tett hidrogénatomok hiányoznak akkor, ha a helyettesített helyzet hídcsúcsnak felel meg, és amelyekben a centrális helyzetű $-CH_2-$ csoportokhoz adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-szubsztituens kapcsolódhat, azal a feltétellel, hogy ha a gyűrűrendszer nitrogénatomon vagy sp^2 szénatomon keresztül kapcsolódik, az -NRc-, -O- vagy -S- csoport csak a kapcsolódás helyétől legalább 2 szénatommal távolabb lévő szénatomokat helyettesítheti; és

(iv) a gyűrűrendszer szubsztituálható szénatomjához/szénatomjaihoz adott esetben a (TDa) pontba tartozó biciklusos spiro-gyűrűrendszereknél leírt (további) szubsztituens(ek) kapcsolódhat(nak);

és a felsorolt képletekben Rc a körábban megadott vagy a későbbiekben közlendő csoportokat jelenti.

Megjegyezzük, hogy a fenti meghatározásba nem tartoznak bele az instabil anti-Bredt vegyületek, azaz az olyan (TDb3), (TDb4), (TDb7), (TDb8), (TDb9), (TDb12), (TDb13) és (TDb14) szerkezetű gyűrűrendszerek, amelyekben egy sp^2 szénatom hídcsúcs-helyzetbe irányul.

A (TDb) pontban felsorolt csoportok különösen előnyös képviselői a (TDb4a), (TDb4b), (TDb8a) és (TDb9a) képletű csoportok, amelyekben Rc a korábbiakban felsorolt vagy a későbbiekben közlendő csoportokat jelenti. Különösen előnyös, ha az utóbbi jelentésű T csoportokat olyan (I) általános képletű vegyületek tartalmazzák, a-



melyekben Q (Q1) vagy (Q2) képletű csoportot [célszerűen (Q1) képletű csoportot] jelent.

Egy további szempont szerint a találmány az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IP) általános képletű vegyületekre, azok gyógyászatiilag alkalmazható sóira és in vivo körülmények között hidrolizálható észtereire vonatkozik - a képletben

HET a molekula további részéhez nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, (i) 1-3 további nitrogén heteroatomot vagy (ii) egy további oxigén vagy kén heteroatomot és adott esetben egy további nitrogén heteroatomot tartalmazó, öttagú heteroaril-gyűrűt jelent, ami gyűrűtag szénatomon adott esetben oxo- vagy tioxo-szubsztituenst hordoz, és/vagy gyűrűtag szénatomon adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenst hordoz, és/vagy szubsztituálható gyűrűtag nitrogénatomon adott esetben 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenst hordoz, feltéve, hogy ezáltal a gyűrű nem kvaternizálódik; és

Q (Q10) általános képletű csoportot jelent, amelyben

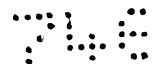
R² és **R³** egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy fluoratomot jelent;

R^{6p} hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 2-4 szénatomos alkanoil-oxi-csoportot jelent;

>A-B- $>C=C(R^a)-$, $>CHCHR^a-$, $>C(OH)CHR^a-$ vagy $>N-CH_2-$ csoportot jelent, amelyekben $>$ két egyszeres kötést, R^a pedig hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-csoportot képvisel;

D -O-, -S-, -SO-, -SO₂- vagy -NR^{7p}- csoportot jelent, ahol R^{7p}- jelentését a későbbiekben közöljük;

R^{4p} és **R^{5p}** jelentése egymástól függetlenül oxocsoport (=O) (de csak akkor, ha R^{7p} a (PC) pontban felsorolandó csoportoktól eltérő jelentésű), 1-4 szénatomos alkilcsoport, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, karboxilcsoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, ARp-oxi-metil-csoport, ARp-tio-metil-csoport (utóbbiakban ARp jelentését a későbbiek-



ben közöljük), vagy az R^{7p} csoport jelentésénél felsorolt bármely csoport a fenil-, benzil-, ARp-, tetrazol-gyűrűrendszer, ciklopentil- és ciklohexil-csoport kivételével; és ha D-O- vagy -S- csoportot jelent, akkor R^{4p} és R^{5p} egymástól függetlenül még hidroxil-csoportot vagy brómatomot is jelenthet;

és a felsorolt csoportokban

R^{7p} az alábbi (PA)-(PE) pontokban felsorolt csoportokat jelenti (a felsorolandó csoportokban szereplő ARp és CYP szimbólumok jelentését külön közöljük):

(PA) hidrogénatom vagy ciano-, 2-[(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil]-etenil-, 2-ciano-etenil-, 2-ciano-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil- vagy 2-[(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil]-etenil-csoport;

(PB) fenil-, benzil- vagy ARp-csoport vagy tetrazol-gyűrűrendszer, amely a tetrazol-gyűrű 1-es vagy 2-es helyzetében 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil- vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoporttal adott esetben monoszubsztituálva lehet, és a tetrazol-gyűrűrendszer szénatomon keresztül kapcsolódik az $-NR^{7p}$ - csoport nitrogénatomjához;

(PC) $R^{10p}CO-$, $R^{10p}SO_2-$ vagy $R^{10p}CS-$ csoport, amelyekben R^{10p} az alábbi (PCa)-(PCf) pontokban felsorolt csoportokat jelenti:

(PCa) ARp csoport,

(PCb) ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, vagy 1,3-dioxolan-4-il-, 1,4-dioxan-2-il- vagy 1,3-dioxan-4-il-csoport, amelyekhez adott esetben egy vagy két azonos vagy eltérő, a következőkben felsorolt szubsztituens kapcsolódhat: 1-4 szénatomos alkilcsoport (a geminális diszubsztitúciót is beleértve), hidroxilcsoport (a hidroxilcsoporttal szubsztituált 1,3-dioxolan-4-il-, 1,3-dioxan-2-il- és 1,4-dioxan-2-il-csoport kivételével), vagy 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, acetamido-, 1-4 szénatomos alkanoil-, ciano- vagy trifluor-metil-csoport;

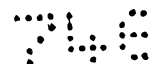
(PCc) hidrogénatom vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, trifluor-metil-, amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, 2-(5- vagy 6-tagú hete-



roaril)-etenil-, 2-[5- vagy 6-tagú (részlegesen) hidrogénezett heteroaril]-etenil- vagy 2-fenil-etenil-csoport, ahol a heteroaril- vagy fenil-szubsztituenshez szénatomon keresztül adott esetben legfőljebb három azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedig halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, cianocsoport, továbbá - fenilcsoportok esetén - (1-4 szénatomos alkil)-szulfonil-csoport kapcsolódhat;

(PCd) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amelyhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedig hidroxil- vagy aminocsoport kapcsolódhat (a geminális diszubsztitúciót is beleértve), vagy amely adott esetben a következő csoportok bármelyikével monoszubsztituálva lehet: halogénatom, ciano-, 1-10 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-, 1-4 szénatomos alkanoil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, (1-6 szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, N-(1-4 szénatomos alkil)-N-(2-6 szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_pNH-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p(1-4 szénatomos alkil)N-, (fluorozott 1-4 szénatomos alkil)-S(O)_pNH-, (fluorozott 1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p-(1-4 szénatomos alkil)N-, foszfono-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(hidroxil)-foszforil-, di-(1-4 szénatomos alkoxi)-foszforil-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q-, fenil-, naftil-, fen-oxi-, naftoxi-, fenil-amino-, naftil-amino-, fenil-S(O)_q-, naftil-S(O)_q- vagy C_Yp csoport, és a felsorolt csoportokban p értéke 1 vagy 2, q értéke 0, 1 vagy 2, és a fenil- és naftilcsoportokhoz adott esetben legfőljebb három 1-4 szénatomos alkoxi-, halogén- és/vagy ciano-szubsztituens kapcsolódhat;

(PCe) R^{11p}C(O)O(1-6 szénatomos alkil)-csoport, amelyben R^{11p} adott esetben szubsztituált 5- vagy 6-tagú heteroaril-csoportot, adott esetben szubsztituált fenilcsoportot, (1-4 szénatomos alkil)-amino-csoportot, benzil-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot vagy adott esetben szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoportot jelent; vagy



(PCf) $R^{12p}O$ - csoport, amelyben R^{12p} benzilcsoportot vagy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

(PD) $R^dOC(R^e)=CH(C=O)-$, $R^fC(=O)C(=O)-$, $R^gN=C(R^h)C(=O)-$ vagy

$R^iNHC(R^j)=CHC(=O)-$ csoport, amelyekben R^d 1-6 szénatomos alkilcsoportot és R^e hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy R^d és R^e együtt 3-4 szénatomos alkilén-láncot alkot, R^f hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-, (1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-, (1-6 szénatomos alkil)-, amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-, hidroxil-, (2-6 szénatomos alkoxi)-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, (2-6 szénatomos alkoxi)- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, (2-6 szénatomos alkoxi)-csoportot jelent, R^g 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkoxycsoportot jelent, R^h hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, R^i hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, adott esetben szubsztituált fenilcsoportot vagy adott esetben szubsztituált 5- vagy 6-tagú heteroaril-csoportot vagy az utóbbiak (részlegesen) hidrogénezett származékait jelenti, és R^j hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent; vagy

(PE) $R^{14p}CH(R^{13p})(CH_2)_m-$ csoport, amelyben m értéke 0 vagy 1, R^{13p} fluoratomot vagy ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkil)-szulfonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy hidroxilcsoportot jelent azzal a feltétellel, hogy ha m értéke 0, akkor R^{13p} csak fluoratomtól és hidroxilcsoporttól eltérő lehet, és R^{14p} hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; és

ARp adott esetben szubsztituált fenil-, adott esetben szubsztituált fenil-(1-4 szénatomos alkil)-, adott esetben szubsztituált naftil-, adott esetben szubsztituált 5- vagy 6-tagú heteroaril- vagy adott esetben szubsztituált 5/6 vagy 6/6 biciklusos heteroaril-csoportot jelent, ahol a biciklusos heteroaril-csoport a gyűrűrendszert képező gyűrűk bármelyikénél kapcsolódhat a molekula több i részéhez, és a mono- és biciklusos hete-



roaril-csoportok gyűrűtag szénatomon keresztül kapcsolódnak a molekula többi részéhez és adott esetben (részlegesen) hidrogénezve lehetnek; és

CYp a következő csoportokat jelenti:

- (i) 4-, 5- vagy 6-tagú cikloalkil-gyűrű;
- (ii) 5- vagy 6-tagú cikloalkenil-gyűrű;
- (iii) 5- vagy 6-tagú heteroaril-, 5- vagy 6-tagú heteroaril-oxi-, 5- vagy 6-tagú heteroaril-S(O)_q- vagy 5- vagy 6-tagú heteroaril-amino-csoport és ezek (részlegesen) hidrogénezett származékai; és
- (iv) 5/6 vagy 6 biciklusos heteroaril-, 5/6 vagy 6/6 biciklusos heteroaril-oxi-, 5/6 vagy 6/6 biciklusos heteroaril-S(O)_q- vagy 5/6 vagy 6/6 biciklusos heteroaril-amino-csoport és ezek (részlegesen) hidrogénezett származékai;

ahol a képletekben q értéke 0, 1 vagy 2 lehet, és amely gyűrűrendszerekhez adott esetben legfőljebb három azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedig halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport (a cikloalkil- és cikloalkenil-csoportok esetén a geminális diszubsztitúciót is beleértve), acilcsoport, oxocsoport és/vagy nitro-(1-4 szénatomos alkil)-csoport kapcsolódhat.

Az (IP) általános képletű vegyületek vonatkozásában az általános "alkilcsoport" megjelölésen az egyenes és elágazó láncú csoportokat egyaránt értjük. Az "1-6 szénatomos alkilcsoport" megjelölés például a propil-, izopropil- és terc-butil-csoportot egyaránt magában foglalja. Az egyedi alkilcsoportok megnevezésekor azonban külön utalunk az esetleges láncelágazásra; így például a "propilcsoport" megjelölésen csak az egyenesláncú, míg az "izopropil-csoport" megjelölésen csak az elágazó láncú csoportot értjük. Hasonlóan értelmezzük az egyéb általános megjelöléseket is; így például a "halogénezett 1-4 szénatomos alkilcsoport" megjelölés az 1-bróm-etil- és 2-bróm-etil-csoportot egyaránt magában foglalja.

Az (IP) általános képletű vegyületek vonatkozásában az "5- vagy 6-tagú heteroaril-csoport" és a "(monociklusos) heteroaril-gyűrű" megjelöléseken olyan öt- vagy



hattagú arilcsoportokat értünk, amelyek (ha mást nem közlünk) 1, 2 vagy 3 gyűrűtag nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmaznak. Ha mást nem közlünk, ezek a gyűrűk teljesen aromások. Az öt- vagy hattagú heteroaromás gyűrűk közül példaként a furán-, pirrol-, pirazol-, imidazol-, triazol-, pirimidin-, piridazin-, piridin-, izoxazol-, oxazol-, izotiazol-, tiazol- és tioféngyűrűt említjük meg.

Az (IP) általános képletű vegyületek vonatkozásában az "5/6 vagy 6/6 biciklusos heteroaril-gyűrűrendszer" és a "(biciklusos) heteroaril-gyűrű" megjelölésen olyan aromás biciklusos gyűrűrendszereket értünk, amelyek egy hattagú gyűrűt és egy azal kondenzált öt- vagy hattagú gyűrűt tartalmaznak, és a biciklusos gyűrűrendszer 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmaz. Ha mást nem közlünk, ezek a gyűrűk teljesen aromások. Az 5/6 és 6/6 biciklusos gyűrűrendszerek közül példaként az indol-, benzofurán-, benzimidazol-, benztiofén-, benzizotiazol-, benzoxazol-, benzizoxazol-, piridoimidazol-, pirimidoimidazol-, kinolin-, kinoxalin-, kinazolin-, ftalazin-, cinnolin- és naftiridin-gyűrűrendszert említjük meg.

Az (IP) általános képletű vegyületek vonatkozásában a "4-, 5- vagy 6-tagú cikloalkil-gyűrű" megjelölésen ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-gyűrűt, míg az "5- vagy 6-tagú cikloalkenil-gyűrű" megjelölésen ciklopentenil- vagy ciklohexenil-gyűrűt értünk.

Az R^{1p} , R^{12p} , R^i és ARp helyén álló alkilcsoportokhoz, fenilcsoportokhoz (a fenilcsoportot tartalmazó más szubsztituensek fenilcsoportjait is beleértve), naftilcsoportokhoz és mono- és biciklusos heteroaril-csoportok gyűrűtag szénatomjaihoz adott esetben kapcsolódó szubsztituensek például a következők lehetnek: halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-, nitro-, karbamoil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, di-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino- és di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, (1-4 szénatomos alkil)- $S(O)_q$ - csoport (amelyben q értéke 0, 1 vagy 2), karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, 1-4 szénato-



mos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)₂-amino-, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-, benzoil-amino- és benzoilcsoport, adott esetben 1-3 halogén-, 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy ciano-szubsztituenset hordozó fenilcsoport, furán-, pirrol-, pirazol-, imidazol-, triazol-, pirimidin-, piridazin-, piridin-, izoxazol-, oxazol-, izotiazol-, tiazol-, tiofén-, hidroxi-imino-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkoxi)-imino-(1-4 szénatomos alkil)-, hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-, halogén-(1-4 szénatomos alkil)-, nitro-(1-4 szénatomos alkil)-, amino-(1-4 szénatomos alkil)-, ciano-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkánszulfonamido-, amino-szulfonil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil- és di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-csoport. Az R^{1p}, Rⁱ és AR^p csoportban szereplő fenilcsoportok, naftilcsoportok és mono- vagy biciklusos heteroaril-csoportok gyűrűtag szénatomon a fentiekben felsorolt szubsztituensekkel lehetnek mono- vagy diszubsztituálva; a diszubsztituált csoportok esetén az egyedi szubsztituensek azonosak vagy eltérőek lehetnek.

Félreértések elkerülése végett rögzítjük, hogy a "foszfonocsoport" megjelölésen a -P(O)(OH)₂ csoportot, az "(1-4 szénatomos alkoxi)-(hidroxi)-foszforil-csoport" megjelölésen az -O-P(O)(OH)₂ csoport mono-(1-4 szénatomos alkoxi)-származékát, míg a "di-(1-4 szénatomos alkoxi)-foszforil-csoport" megjelölésen az -O-P(O)(OH)₂ csoport di-(1-4 szénatomos alkoxi)-származékát értjük.

Az (IP) általános képletű vegyületek vonatkozásában az "5- vagy 6-tagú heteroaril-csoport" és a "(monociklusos) heteroaril-gyűrű" megjelöléseken olyan öt- vagy hattagú arilcsoportokat értünk, amelyek (ha mást nem közlünk) 1, 2 vagy 3 gyűrűtag nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmaznak. Ha mást nem közlünk, ezek a gyűrűk teljesen aromások. Az öt- vagy hattagú heteroaromás gyűrűk közül példaként a furán-, pirrol-, pirazol-, imidazol-, triazol-, pirimidin-, piridazin-, piridin-, izoxazol-, oxazol-, izotiazol-, tiazol- és tioféngyűrűt említjük meg.

A két vagy három nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, a gyűrűben azonban O-O, O-S vagy S-S kötést nem tartalmazó (egy további szempont

szerint N-S kötést sem tartalmazó) ötagú heteroaril-gyűrűk közül példaként a pirazol-, imidazol-, 1,2,3-triazol-, 1,2,4-triazol-, oxazol-, izoxazol-, tiazol-, 1,2,3-oxadiazol-, 1,2,4-oxadiazol-, 1,2,5-oxadiazol- és 1,3,4-oxadiazol-gyűrűt, valamint egy további szempont szerint az izotiazol-, 1,2,5-tiadiazol-, 1,2,4-tiadiazol- és 1,2,3-tiadiazol-gyűrűt említjük meg.

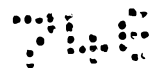
Az (IP) általános képletű vegyületek vonatkozásában az "5/6 vagy 6/6 biciklusos heteroaril-gyűrűrendszer" és a "(biciklusos) heteroaril-gyűrű" megjelölésen olyan aromás biciklusos gyűrűrendszereket értünk, amelyek egy hattagú gyűrűt és egy azal kondenzált öt- vagy hattagú gyűrűt tartalmaznak, és a biciklusos gyűrűrendszer 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmaz. Ha mást nem közlünk, ezek a gyűrűk teljesen aromások. Az 5/6 és 6/6 biciklusos gyűrűrendszerek közül példaként az indol-, benzofurán-, benzimidazol-, benztiofén-, benzizotiazol-, benzoxazol-, benzizoxazol-, piridoimidazol-, pirimidoimidazol-, kinolin-, kinoxalin-, kinazolin-, ftalazin-, cinnolin- és naftiridin-gyűrűrendszert említjük meg.

Az R^{14p} , R^{15p} , Ri és ARp helyén álló alkilcsoportokhoz, fenilcsoportokhoz (a fenilcsoportot tartalmazó más szubsztituensek fenilcsoportjait is beleértve), naftilcsoportokhoz és mono- és biciklusos heteroaril-csoportok gyűrűtag szénatomjaihoz adott esetben kapcsolódó szubsztituensek például a következők lehetnek: halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-, nitro-, karbamoil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, di-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino- és di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- csoport (amelyben q értéke 0, 1 vagy 2), karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, 1-4 szénatomos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)₂-amino-, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-, benzoil-amino- és benzoilcsoport, adott esetben 1-3 halogén-, 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy ciano-szubsztituenst hordozó fenilcsoport, furán-, pirrol-, pirazol-, imidazol-, triazol-, pirimidin-, piridazin-, piridin-, izoxazol-, oxa-

zol-, izotiazol-, tiazol-, tiofén-, hidroxi-imino-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkoxi)-imino-(1-4 szénatomos alkil)-, hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-, halogén-(1-4 szénatomos alkil)-, nitro-(1-4 szénatomos alkil)-, amino-(1-4 szénatomos alkil)-, ciano-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkánszulfonamido-, amino-szulfonil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil- és di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-csoport. Az R^{14p} , R_i és AR_p csoportban szereplő fenilcsoportok, naftilcsoportok és mono- vagy biciklusos heteroaril-csoportok gyűrűtag szénatomon a fentiekben felsorolt szubsztituensekkel lehetnek mono- vagy diszubsztituálva; a diszubsztituált csoportok esetén az egyedi szubsztituensek azonosak vagy eltérőek lehetnek.

A leírásban az "alkilcsoport" megjelölésen az egyenes és elágazó láncú csoportokat egyaránt értjük; így például az "1-6 szénatomos alkilcsoport" megjelölésbe a propil-, izopropil- és terc-butil-csoport egyaránt beletartozik. Az egyedi alkilcsoportok megnevezésekor azonban külön utalunk az esetleges láncelágazásokra; így például az "izopropil-csoport" megjelölésen kizárólag az elágazó láncú, míg a "propilcsoport" megjelölésen kizárólag az egyenesláncú csoportot értjük. Hasonlóan értelmezzük az egyéb általános megjelöléseket is; így például a "halogénezett 1-4 szénatomos alkilcsoport" megjelölésbe az 1-bróm-etil- és 2-bróm-etil-csoport egyaránt beletartozik.

Az egyes általános csoportmegnevezések például a következő csoportokat jelenthetik: 1-4 szénatomos alkilcsoport és 1-5 szénatomos alkilcsoport: metil-, etil-, propil-, izopropil- és terc-butil-csoport; 1-6 szénatomos alkilcsoport: metil-, etil-, propil-, izopropil-, terc-butil-, pentil- és hexilcsoport; 1-10 szénatomos alkilcsoport: metil-, etil-, propil-, izopropil-, pentil-, hexil-, heptil-, oktil- és nonilcsoport; (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-csoport: formamido-metil-, acetamido-metil- és acetamido-etil-csoport; hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)- és hidroxi-(1-6 szénatomos alkil)-csoport: hidroxi-metil-, 1-hidroxi-etil-, 2-hidroxi-etil- és 3-hidroxi-propil-csoport; (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport: metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil- és propoxi-karbonil-csoport; 2-[(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil]-etenil-csoport: 2-(metoxi-kar-



bonil)-etenil- és 2-(etoxi-karbonil)-etenil-csoport; 2-ciano-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-csoport: 2-ciano-2-metil-etenil- és 2-ciano-2-etil-etenil-csoport; 2-nitro-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-csoport: 2-nitro-2-metil-etenil- és 2-nitro-2-etil-etenil-csoport; 2-[(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil]-etenil-csoport: 2-(metil-amino-karbonil)-etenil- és 2-(etil-amino-karbonil)-etenil-csoport; 2-4 szénatomos alkenilcsoport: allil- és vinilcsoport; 2-4 szénatomos alkinilcsoport: etinil- és 2-propinil-csoport; 1-4 szénatomos alkanoilcsoport: formil-, acetil- és propionilcsoport; 1-4 szénatomos alkoxicssoport: metoxi-, etoxi- és propoxicssoport; 1-6 szénatomos alkoxi- és 1-10 szénatomos alkoxicssoport: metoxi-, etoxi-, propoxi- és pentoxicssoport; (1-4 szénatomos alkil)-tio-csoport: metil-tio- és etil-tio-csoport; (1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport: metil-amino-, etil-amino- és propil-amino-csoport; di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport: dimetil-amino-, N-etil-N-metil-amino-, dietil-amino-, N-metil-N-propil-amino- és dipropil-amino-csoport; halogénatom: fluor-, klór- és brómatom; (1-4 szénatomos alkil)-szulfonil-csoport: metil-szulfonil- és etil-szulfonil-csoport; (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)- és (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport: metoxi-metoxi-, 2-metoxi-etoxi-, 2-etoxi-etoxi- és 3-metoxi-propoxi-csoport; (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport: 2-(metoxi-metoxi)-etoxi-, 2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi-, 3-(2-metoxi-etoxi)-propoxi- és 2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi-csoport; (1-4 szénatomos alkil)-S(O)₂-amino-csoport: metil-szulfonil-amino- és etil-szulfonil-amino-csoport; (1-4 szénatomos alkanoil)-amino- és (1-6 szénatomos alkanoil)-amino-csoport: formamido-, acetamido- és propionamido-csoport; (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-csoport: metoxi-karbonil-amino- és etoxi-karbonil-amino-csoport; N-(1-4 szénatomos alkil)-N-(1-6 szénatomos alkanoil)-amino-csoport: N-metil-acetamido-, N-etil-acetamido- és N-metil-propionamido-csoport; (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_pNH- csoport, amelyben p értéke 1 vagy 2: metil-szulfonil-amino-, metil-szulfonil-amino-, etil-szulfonil-amino- és etil-szulfonil-amino-csoport; (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p(1-4 szénatomos alkil)N-csoport, amelyben p értéke 1 vagy 2:



metil-szulfonil-metil-amino-, metil-szulfonil-metil-amino-, 2-(etil-szulfonil)-etil-amino- és 2-(etil-szulfonil)-etil-amino-csoport; (fluorozott 1-4 szénatomos alkil)-S(O)_pNH- csoport, amelyben p értéke 1 vagy 2: trifluor-metil-szulfonil-amino- és trifluor-metil-szulfonil-amino-csoport; (fluorozott 1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p(1-4 szénatomos alkil)N- csoport, amelyben p értéke 1 vagy 2: trifluor-metil-szulfonil-metil-amino- és trifluor-metil-szulfonil-metil-amino-csoport; (1-4 szénatomos alkoxi)-(hidroxi)-foszforil-csoport: metoxi-(hidroxi)-foszforil- és etoxi-(hidroxi)-foszforil-csoport; di-(1-4 szénatomos alkoxi)-foszforil-csoport: dimetoxi-foszforil-, dietoxi-foszforil- és etoxi-(metoxi)-foszforil-csoport; (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- csoport, amelyben q értéke 0, 1 vagy 2: metil-tio-, etil-tio-, metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, metil-szulfonil- és etil-szulfonil-csoport; fenil-S(O)_q- és naftil-S(O)_q- csoport, amelyekben q értéke 0, 1 vagy 2: fenil-tio-, fenil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, naftil-tio-, naftil-szulfonil- és naftil-szulfonil-csoport; benzil-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport: benzil-oxi-metil- és benzil-oxi-etil-csoport; 3-4 szénatomos alkilén-lánc: trimetilén- és tetrametilén-lánc; (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport: metoxi-metil-, etoxi-metil- és 2-metoxi-etil-csoport; hidroxi-(2-6 szénatomos alkoxi)-csoport: 2-hidroxi-etoxi- és 3-hidroxi-propoxi-csoport; (1-4 szénatomos alkil)-amino-(2-6 szénatomos alkoxi)-csoport: 2-(metil-amino)-etoxi- és 2-(etil-amino)-etoxi-csoport; di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(2-6 szénatomos alkoxi)-csoport: 2-(dimetil-amino)-etoxi- és 2-(dietil-amino)-etoxi-csoport; fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport: benzil- és fenetil-csoport; (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport: metil-karbamoil- és etil-karbamoil-csoport; di-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport: dimetil-karbamoil- és dietil-karbamoil-csoport; hidroxi-imino-(1-4 szénatomos alkil)-csoport: hidroxi-imino-metil-, 2-(hidroxi-imino)-etil- és 1-(hidroxi-imino)-etil-csoport; (1-4 szénatomos alkoxi)-imino-(1-4 szénatomos alkil)-csoport: metoxi-imino-metil-, etoxi-imino-metil-, 1-(metoxi-imino)-etil- és 2-(metoxi-imino)-etil-csoport; halogén-(1-4 szénatomos alkil)-csoport: halogén-metil-, 1-halogén-etil-, 2-halogén-etil- és 3-halogén-propil-csoport; nitro-(1-4 szénatomos alkil)-csoport: nitro-metil-, 1-nitro-etil-,



2-nitro-etil- és 3-nitro-propil-csoport; amino-(1-4 szénatomos alkil)-csoport: amino-metil-, 1-amino-etil-, 2-amino-etil- és 3-amino-propil-csoport; ciano-(1-4 szénatomos alkil)-csoport: ciano-metil-, 1-ciano-etil-, 2-ciano-etil- és 3-ciano-propil-csoport; 1-4 szénatomos alkánszulfonamido-csoport: metánszulfonamido- és etánszulfonamido-csoport; (1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-csoport: metil-amino-szulfonil- és etil-amino-szulfonil-csoport; di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-csoport: dimetil-amino-szulfonil-, dietil-amino-szulfonil- és N-metil-N-etil-amino-szulfonil-csoport; (1-4 szénatomos alkán)-szulfonil-oxi-csoport: metil-szulfonil-oxi-, etil-szulfonil-oxi- és propil-szulfonil-oxi-csoport; 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-csoport: acetoxi-csoport; (1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil-csoport: metil-amino-karbonil- és etil-amino-karbonil-csoport; di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil-csoport: dimetil-amino-karbonil- és dietil-amino-karbonil-csoport; 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport: ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoport; di-N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-imino-csoport: dimetil-amino-metil-imino- és dietil-amino-metil-imino-csoport.

Az AR2 csoportok közül példaként a következőket soroljuk fel: egy heteroatomos csoportok: furán-, pirol- és tioféncsoport; 1-4 nitrogénatomot tartalmazó csoportok: pirazol-, imidazol-, piridin-, pirimidin-, pirazin-, piridazin-, 1,2,3-triazol-, 1,2,4-triazol- és tetrazolcsoport; egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot tartalmazó csoportok: oxazol-, izoxazol- és oxazincsoport; egy nitrogénatomot és egy kénatomot tartalmazó csoportok: tiazol- és izotiazol-csoport; két nitrogénatomot és egy kénatomot tartalmazó csoportok: 1,2,4- és 1,3,4-tiadiazol-csoport.

AR2a például a következő csoportokat jelentheti: dihidro-pirrol-csoportok (elsősorban 2,5-dihidro-pirrol-4-il-csoport) és tetrahidro-piridin-csoportok (elsősorban 1,2,5,6-tetrahidro-pirid-4-il-csoport).

AR2b például a következő csoportokat jelentheti: tetrahidrofurán-csoport, pirrolidincsoport, morfolincsoport (előnyösen morfolinocsoport), tiomorfolincsoport (előnyösen tiomorfolino-csoport), piperazincsoport (előnyösen piperazinocsoport), tovább-



bá imidazolin-, piperidin-, 1,3-dioxolan-4-il-, 1,3-dioxan-4-il-, 1,3-dioxan-5-il- és 1,4-dioxan-2-il-csoport.

AR3 például olyan biciklusos gyűrűrendszer lehet, amely egy 5- vagy 6-tagú, egy nitrogénatomot és adott esetben 1-3 további oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó heteroaromás gyűrűből és azzal kondenzált benzolgyűrűből áll. Ilyen gyűrűrendszer például az indol-, benzofurán-, benzotiofén-, benzimidazol-, benzotiazol-, benzizotiazol-, benzoxazol-, benzizoxazol-, kinolin-, kinoxalin-, ftalazino- és cinnolin-gyűrűrendszer.

AR3 továbbá olyan 5/5, 5/6 és 6/6 biciklusos gyűrűrendszer is lehet, ahol mindkét gyűrű tartalmaz heteroatomo(ka)t. Ilyen például a purin- és naftiridin-gyűrűrendszer.

Az AR3 csoport további példáiként a legalább egy hídcsúcsbeli nitrogénatomot és adott esetben 1-3 további oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó biciklusos heteroaril-gyűrűrendszereket említjük meg. Ide tartozik például a 3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-, pirrolo[2,1-b]tiazol-, 1H-imidazo[1,2-a]pirrol-, 1H-imidazo[1,2-a]imidazol-, 1H,3H-pirrolo[1,2-c]oxazol-, 1H-imidazo[1,5-a]pirrol-, pirrolo[1,2-b]izoxazol-, imidazo[5,1-b]tiazol-, imidazo[2,1-b]tiazol-, indolizin-, imidazo[1,2-a]piridin-, imidazo[1,5-a]piridin-, pirazolo[1,5-a]piridin-, pirrolo[1,2-b]piridazin-, pirrolo[1,2-c]pirimidin-, pirrolo[1,2-a]pirazin-, pirrolo[1,2-a]pirimidin-, pirido[2,1-c]-s-triazol-, s-triazol[1,5-a]piridin-, imidazo[1,2-c]pirimidin-, imidazo[1,2-a]pirazin-, imidazo[1,2-a]pirimidin-, imidazo[1,5-a]pirimidin-, imidazo[1,2-b]piridazin-, s-triazolo[4,3-a]pirimidin-, imidazo[5,1-b]oxazol- és imidazo[2,1-b]oxazol-gyűrűrendszer. Az ilyen gyűrűrendszerek további példáiként az [1H]-pirrolo[2,1-c]oxazin-, [3H]-oxazolo[3,4-a]piridin-, [6H]-pirrolo[2,1-c]oxazin- és pirido[2,1-c][1,4]oxazin-gyűrűrendszert említjük meg. Az 5/5 biciklusos gyűrűrendszerek közé tartoznak továbbá az imidazo-oxazol- és imidazo-tiazol-gyűrűrendszerek, így az imidazo[5,1-b]tiazol-, imidazo[2,1-b]tiazol-, imidazo[5,1-b]oxazol- és imidazo[2,1-b]oxazol-gyűrűrendszer.



AR3a és AR3b például a következő csoportokat jelentheti: indolin-, 1,3,4,6,9,9a-hexahidro-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-8-il-, 1,2,3,5,8,8a-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-7-il-, 1,5,8,8a-tetrahidro-oxazolo[3,4-a]piridin-7-il-, 1,5,6,7,8,8a-hexahidro-oxazolo[3,4-a]piridin-7-il-, (7aS)[3H,5H]-1,7a-dihidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-6-il-, (7aS)[5H]-1,2,3,7a-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il-, (7aR)[3H,5H]-1,7a-dihidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-6-il-, [3H,5H]-pirrolo[1,2-c]oxazol-6-il-, [5H]-2,3-dihidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il-, [3H,5H]-pirrolo[1,2-c]tiazol-6-il-, [3H,5H]-1,7a-dihidro-pirrolo[1,2-c]tiazol-6-il-, [5H]-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il-, [1H]-3,4,8,8a-tetrahidro-pirrolo[2,1-c]oxazin-7-il-, [3H]-1,5,8,8a-tetrahidro-oxazolo[3,4-a]pirid-7-il-, [3H]-5,8-dihidro-oxazolo[3,4-a]pirid-7-il- és 5,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirid-7-il-csoport.

AR4 például a következő csoportokat jelentheti: pirrolo[a]kinolin-, 2,3-pirrolo-izokinolin-, pirrolo[a]izokinolin-, 1H-pirrolo[1,2-a]benzimidazol-, 9H-imidazo[1,2-a]indol-, 5H-imidazo[2,1-a]izoindol-, 1H-imidazo[3,4-a]indol-, imidazo[1,2-a]kinolin-, imidazo[2,1-a]izokinolin-, imidazo[1,5-a]kinolin- és imidazo[5,1-a]izokinolin-csoport.

AR4a például az előző bekezdésben felsorolt AR4 csoportok részlegesen hidrogénezett származékait jelentheti.

A leírásban használt nomenklatura például a W.L. Mosby: "Heterocyclic Compounds (Systems with bridgehead nitrogen)" c. szakkönyv (Interscience Publishers Inc., New York, 1961) 1. és 2. részében közöltnék felel meg.

Ha egyes csoportokhoz esetleges szubsztituensek kapcsolódnak, ezek (ha mást nem közöltünk) előnyösen nem képeznek geminálisan diszubsztituált csoportokat. Ha mást nem közöltünk, az egyéb csoportokhoz adott esetben kapcsolódó szubsztituensek a fentiekben felsoroltakhoz hasonlóak lehetnek.

Az AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 és CY2 csoporthoz (szubsztituálható szénatomnál) adott esetben 1-3 azonos vagy eltérő szubsztituens kapcsolódhat, amelyek például a következők lehetnek: 1-4 szénatomos alkilcsoport, amihez adott esetben egy vagy több (előnyösen egy) szubsztituens, és-



pedig hidroxilcsoport, trifluor-metil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- csoport ahol q értéke 0, 1 vagy 2 (ezt a szubsztituenst előnyösen csak az AR1 csoport hordozhatja), továbbá 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, ciano-, nitro-, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-, -CONR_vR_w vagy -NR_vR_w csoport; halogénatom; trifluor-metil-, hidroxil-, nitro-, ciano-, tiol-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkanoil-.oxi-, dimetil-amino-metilén-amino-karbonil-, di-N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-imino-, karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 1-4 szénatomos alkanoil-, (1-4 szénatomos alkil)-SO₂-amino-csoport; adott esetben karboxil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal szubsztituált 2-4 szénatomos alkenilcsoport; 2-4 szénatomos alkinilcsoport; az alkanoilcsoporton adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-csoport; oxocsoport (=O); tioxocsoport (=S); az alkilcsoporton adott esetben egy vagy több ciajo-, hidroxil- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztituenst hordozó (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q csoport, amelyben q értéke 0, 1 vagy 2; továbbá -CONR_vR_w vagy -NR_vR_w csoport, amelyekben R_v és R_w egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

Az AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY és CY2 csoporthoz (szubsztituálható szénatomnál) kapcsolódó, valamint (ha mást nem közlünk) az alkilcsoporthoz kapcsolódó 1-3 esetleges szubsztituens még a következő is lehet azzal, hogy ha egy csoporthoz egynél több szubsztituens kapcsolódik, azok azonosak vagy eltérőek lehetnek: trifluor-metoxi-, benzoil-amino- és benzoilcsoport, adott esetben 1-3 halogén-, 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy ciano-szubsztituenst hordozó fenilcsoport, furán-, pirrol-, pirazol-, imidazol-, triazol-, pirimidin-, piridazin-, piridin-, izoxazol-, oxazol-, izotiazol-, tiazol-, tiofén-, hidroxi-imino-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkoxi)-imino-(1-4 szénatomos alkil)-, halogén-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkánszulfonamido- és -SO₂NR_vR_w csoport (az utóbbiban R_v és R_w egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent).

Az AR2b helyén álló 1,3-dioxolan-4-il-, 1,3-dioxan-4-il-, 1,3-dioxan-5-il- vagy 1,4-dioxan-2-il-csoporthoz esetleges szubsztituensként előnyösen egy vagy két 1-4 szénatomos alkil- (a geminális diszubsztitúciót is beleértve), 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkil)-tio-, acetamido-, 1-4 szénatomos alkanoil-, ciano-, trifluor-metil- és/vagy fenilcsoport kapcsolódhat.

A CY1 és CY2 csoporthoz esetleges szubsztituensként előnyösen egy vagy két 1-4 szénatomos alkil- (a geminális diszubsztitúciót is beleértve), hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkil)-tio-, acetamido-, 1-4 szénatomos alkanoil-, ciano- és/vagy trifluor-metil-csoport kapcsolódhat.

Az AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4 és AR4a csoport szubsztituálható nitrogénatomjához (ha ez a szubsztitúció nem jár a gyűrű kvaternerizálódásával) kapcsolódó esetleges szubsztituensek a következők lehetnek: 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, amelyekhez adott esetben (célszerűen legfőbb egy) szubsztituens, éspedig ciano-, hidroxil-, nitro-, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- csoport (ahol q értéke 0, 1 vagy 2), -CONR_vR_w csoport vagy -NR_vR_w csoport (amelyekben R_v és R_w egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent⁹ kapcsolódhat; 2-4 szénatomos alkenilcsoport, 2-4 szénatomos alkinilcsoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport és oxocsoport (az utóbbi N-oxidot képez).

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói például a következők lehetnek: (i) savaddíciós sók, így metánszulfonátok, fumarátok, hidrokloridok, citrátok, maleátok, tartarátok, hidrobromidok (ezek az előzőeknél kevésbé előnyösek), továbbá kénsavval és foszforsavval képezett sók; (ii) bázisokkal képezett sók, így alkálifémekkel (például nátriummal), alkáliföldfémekkel (például kalciummal és magnéziummal), szerves aminokkal (például trietil-aminnal, morfolinnal, N-metil-piperidinnel, N-etil-piperidinnel, prokainnal, dibenzil-aminnal, N,N-dibenzil-etil-amin-

nal, trisz/2-hidroxi-etil/-aminnal és N-metil-d-glükaminnal) és aminosavakkal (például lizinnel) képezett sók. Ezekben a sókban - a töltéshordozó funkciós csoportok számától és az anion vagy kation vegyértékétől függően - adott esetben egynél több anion vagy kation is jelen lehet. A gyógyászatilag alkalmazható sók közül előnyösek a nátriumsók.

A sók gyártásközi elkülönítésének elősegítésére olyan sókat is felhasználhatunk, amelyek az adott oldószerben kevésbé oldódnak, függetlenül attól, hogy gyógyászatilag alkalmazhatóak-e vagy sem.

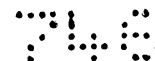
Az (I) általános képletű vegyületeket előgyógyszerek formájában is felhasználhatjuk, amelyekből az emberi vagy állati szervezetben lezajló bomlási folyamat révén (I) általános képletű vegyületek szabadulnak fel. Előgyógyszerré alakítással az alapvegyület fizikai és/vagy farmakokinetikai jellemzői is módosíthatók vagy javíthatók. Előgyógyszerek a megfelelő származékká alakítható csoportot vagy szubsztituenst hordozó alapvegyületekből képezhetők. Az előgyógyszerek közé tartoznak például az (I) általános képletű vegyületek in vivo körülmények között hidrolizálható észterei vagy azok gyógyászatilag alkalmazható sói.

A szakirodalom az előgyógyszerek számos típusát ismerteti. Példaként a következő közleményekre hivatkozunk: H. Bundgaard (szerk.): Design of Prodrugs (Elsevier, 1985); K.Widder és mtsai (szerk.): Methods in Enzymology 42, 309-396 (Academic Press, 1985); Krogsgaard-Larsen és H.Bundgaard (szerk.): A Textbook of Drug Design and Development (1991) "Design and Application of Prodrugs" c. 5. fejezetének 113-191. oldala; H.Bundgaard: Advanced Drug Delivery Reviews 8, 1-38. (1992); H.Bundgaard és mtsai: J. Pharm. Sci. 77, 285 (1988); N.Kakeya és mtsai: Chem. Pharm. Bull. 32, 692 (1984).

A karboxil- vagy hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek in vivo körülmények között hidrolizálható észterei vagy azok gyógyászatilag alkalmazható sói például olyan gyógyászatilag alkalmazható észterek lehetnek, amelyekből az

emberi vagy állati szervezetben hidrolízis révén a sav- vagy alkohol-típusú alapvegyület szabadul fel. A karboxilcsoportot tartalmazó vegyületek gyógyászatilag alkalmazható észterei például a következők lehetnek: (1-6 szénatomos alkoxi)-metil- (így metoxi-metil-) észterek; (1-6 szénatomos alkanoil)-oxi-metil- (így pivaloil-oxi-metil-) észterek; ftalidil-észterek; (3-8 szénatomos cikloalkoxi-karbonil-oxi-(1-6 szénatomos alkil)- (így 1-ciklohexil-karbonil-oxi-etil-) észterek; 1,3-dioxolan-2-onil-metil- (így 5-metil-1,3-dioxolan-2-il-metil-) észterek; és (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-oxi-etil- (így 1-/metoxi-karbonil-oxi/-etil-) észterek. Ilyen észterek az (I) általános képletű vegyületek bármelyik karboxilcsoportján képezhetők.

Az egy vagy több hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag alkalmazható sóik in vivo körülmények között hidrolizálható észterei például szervesen észterek, így foszfátészterek (köztük foszforamid-típusú gyűrűs észterek), α -aciloxi-alkil-éterek és hasonló vegyületek lehetnek, amelyekből az in vivo körülmények között lezajló hidrolízis révén felszabadul(nak) az alapvegyület hidroxilcsoportja(i). Az α -aciloxi-alkil-éterek közül az acetoxi-metoxi- és 2,2-dimetil-propioniloxi-metoxi-vegyületeket említjük meg. A hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek például a következő csoportokkal képezhetnek in vivo körülmények között hidrolizálható észtereket: 1-10 szénatomos alkanoil-, benzoil-, fenilacetil-, szubsztituált benzoil-, szubsztituált fenilacetil- és (1-10 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportok (alkil-karbonát-észterek képzésére), di-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil- és N,N-di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-etil-N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoportok (karbamátok képzésére), di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-acetil-csoportok és karboxi-acetil-csoport. A benzoil- és fenilacetil-csoport aromás gyűrűjéhez kapcsolódó szubsztituensek például a következők lehetnek: klór-metil-, amino-metil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-metil- és di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-csoportok, továbbá a gyűrűtag-nitrogénatomhoz kapcsolódó metilén-csoporton keresztül a benzoil-gyűrű 3-as vagy 4-es helyzetéhez kapcsolódó morfolino- vagy piperazinocsoport.



Az (I) általános képletű vegyületek egyes in vivo körülmények között hidrolizálható észtereit már maga az (I) általános képletű vegyületek korábban adott meghatározása is tartalmazza. Ilyenek például az (Rc2d) pontbeli meghatározásnak megfelelő észterek, valamint az (Rc2c) pontba tartozó csoportok egyes képviselői. A következőkben az (I) általános képletű vegyületek egyes alkalmas in vivo körülmények között hidrolizálható észtereire közlünk példákat.

1,2-diolokból például ciklizálással (PD1) képletű gyűrűs észterek vagy (PD2) képletű pirofoszfátok alakíthatók ki.

Különösen értékesek az ilyen ciklizált előgyógyszerek olyan (I) általános képletű vegyületek esetén, ahol az 1,2-diol a (TC4) képletű csoportban nitrogénatomhoz kapcsolódó Rc csoportban lévő karbonilcsoporthoz kapcsolódó 1-4 szénatomos alkiláncon helyezkedik el. Az ilyen típusú előgyógyszerek kialakításának értékes közbelső termékei azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a (PD1) és (PD2) csoportban lévő hidroxilcsoport(ok) 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoporttal védett állapotban van(nak) jelen.

Az in vivo körülmények között hidrolizálható észterek további előnyös képviselői a foszforamid-típusú észterek, és az (I) általános képletű vegyületek olyan származékai, amelyekben a szabad hidroxilcsoportok egymástól függetlenül (PD3) képletű foszforilésztert ($n_{pd}=1$) vagy foszfirilésztert ($n_{pd}=0$) alkotnak.

Az ilyen észterek kialakításának értékes közbelső termékei azok a vegyületek, amelyek a (PD3) csoport(ok) helyén az egyik vagy mindkét hidroxilcsoportot védett formában tartalmazó (PD3) csoporto(ka)t hordoznak. A védőcsoportok például a következők lehetnek: 1-4 szénatomos alkilcsoport (az így védett vegyületek önmagukban is értékesek), továbbá a fenilcsoporton adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-, nitro-, halogén- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztituenst hordozó fenil- és fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport.



A (PD1), (PD2) és (PD3) képletű csoportokat tartalmazó előgyógyszereket úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő hidroxilcsoporto(ka)t tartalmazó (I) általános képletű vegyületet egy alkalmasan védett foszforilezőszerrel (például egy klór- vagy dialkil-amino kilépő csoportot tartalmazó származékkal) reagáltatjuk, a kapott terméket szükség esetén oxidáljuk, majd a védőcsoportokat lehasítjuk.

Ha több szabad hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületből indulunk ki, az előgyógyszer-csoporttá nem alakítandó hidroxilcsoportokat az előgyógyszer-képzés előtt alkalmas védőcsoporttal (például terc-butil-dimetil-szilil-csoporttal) védhetjük, amit utóbb lehasíthatunk. Az alkoholos funkciós csoportok szelektív foszforilezésére vagy defoszforilezésére enzimes módszereket is használhatunk.

Az in vivo körülmények között hidrolizálható észterek további értékes csoportját alkotják azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_c például $R^{14}C(O)O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-CO$ -csoportot és ebben R^{14} például benzil-oxi-(1-4 szénatomos alkil)- vagy fenilcsoportot jelent. Ezekben az észterekben a fenilcsoportokhoz adott esetben például 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazini-(1-4 szénatomos alkil)-, piperazino-(1-4 szénatomos alkil)- vagy morfolino-(1-4 szénatomos alkil)-szubsztituens kapcsolódhat.

Az in vivo körülmények között hidrolizálható észterek gyógyászatilag alkalmazható sóit szokásos módszerekkel alakíthatjuk ki. Így például a (PD1), (PD2) és/vagy (PD3) képletű csoportokat tartalmazó vegyületeket részlegesen vagy teljesen ionizálhatjuk, és megfelelő számú ellenion hozzáadásával azokból sókat képezhetünk. Ha például az (I) általános képletű vegyületből képezett, in vivo körülmények között hidrolizálható észter előgyógyszer két (PD3) csoportot tartalmaz, az egész molekulában négy HO-P- funkciós csoport van jelen, amelyek mindegyike képezhet sót (a teljes molekulából tehát például mono-, di-, tri- és tetranátriumsó alakítható ki).

A találmány szerinti vegyületek az oxazolidinon-gyűrű C-5 helyzetében aszimmetriacentrumot tartalmaznak. A gyógyászatilag altív enantiomer az (IA) általános képletben bemutatottnak felel meg.

A találmány szerinti vegyületek akár az (IA) általános képletnek megfelelő tiszta enantiomerek, akár a megfelelő 5R és 5S enantiomerek elegyei (például racém elegyek) lehetnek. Ha a vegyületeket enantiomer-elegyek formájában használjuk fel, a tiszta enantiomerével elérttel azonos hatás eléréséhez nagyobb mennyiségű (az enantiomerek egymáshoz viszonyított arányától függő) enantiomer-elegyre van szükség. Félreértések elkerülése végett rögzítjük, hogy az (IA) általános képletben bemutatott enantiomer rendszerint az 5R enantiomer, egyes esetekben azonban (például ha HET pirid-2-on-csoportot jelent), az (IA) általános képletnek az 5S enantiomer felel meg. Az 5S enantiomerekre és előállításukra a későbbiekben közlünk példákat.

Az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselői más aszimmetriacentrumokat is tartalmazhatnak. Oltalmi igényünk ezen vegyületek minden olyan optikai izomerjére, diasztereoizomerjére és ezek elegyeire (például a racémátokra) kiterjed, amelyek antibakteriális hatással rendelkeznek. Az optikailag aktív izomerek szakember számára jól ismert módszerekkel (például a racémátok átkristályosításos rezolválásával, királis szintézissel, enzimes rezolválással, biotranszformálással vagy kromatográfiás elválasztással) alakíthatók ki, és azok antibakteriális hatása például a később közlendő módszerekkel vizsgálható.

Oltalmi igényünk az (I) általános képletű vegyületek antibakteriális hatással rendelkező összes tautomer módosulatára is kiterjed.

Az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselői szolvatátlan és szolvatált (például hidratált) formában egyaránt létezhetnek. Oltalmi igényünk az (I) általános képletű vegyületek antibakteriális hatással rendelkező összes szolvatált formájára kiterjed.



Az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselői polimorf módosulatok formájában létezhetnek. Oltalmi igényünk az (I) általános képletű vegyületek antibakteriális hatással rendelkező összes polimorf módosulatára kiterjed.

Miként már közöltük, a találmány szerinti vegyületek Gram-pozitív kórokozók széles választékával (köztük a leggyakrabban használt antibiotikumokra rezisztens mikroorganizmusokkal) szemben jó antibakteriális hatást fejtenek ki. A következőkben azokat a vegyületeket soroljuk fel, amelyek fizikai és/vagy farmakokinetikai jellemzőik (például az emlősok peptidáz-metabolizmusával szembeni fokozott stabilitás és kedvező toxikológiai profil) szempontjából előnyöknek bizonyultak.

Az (I) és (IP) általános képletű vegyületek, gyógyászati lág alkalmazható sóik és in vivo körülmények között hidrolizálható észterek különösen előnyös képviselői azok, amelyekben Q, HET, T és a fent felsorolt további szubsztituensek a fent közölteket jelentik, vagy azok bármelyike az alábbiakban közlendő előnyös jelentésű, míg a további szubsztituensek jelentése akaorábban vagy a későbbiekben közölt általános vagy előnyös jelentések bármelyikének megfelelhet.

Q előnyösen (Q1), (Q2), (Q4), (Q6) vagy (Q9) képletű csoportot, célszerűen (Q1), (Q2) vagy (Q9) képletű csoportot, különösen előnyösen (Q1) vagy (Q2) képletű csoportot, kiemelkedően előnyösen (Q1) képletű csoportot jelenthet.

T előnyösen a (TAf), (TDb) vagy (TC) pontban felsorolt csoportot, célszerűen a (TAf2), (TCb) vagy (TCc) pontban felsorolt csoportot, különösen előnyösen (TC2), (TC3) vagy (TC4) képletű csoportot, kiemelkedően előnyösen (TC5), (TC7) vagy (TC9) képletű csoportot, a legelőnyösebben (TC9) vagy (TC5) képletű csoportot jelenthet. Különösen előnyös, ha az itt felsorolt T csoportok (Q1) vagy (Q2) képletű csoportban - célszerűen (Q1) képletű csoportban - szerepelnek.

A további szubsztituensek előnyös jelentéseit vagy jelentéscsoportjait az alábbiakban soroljuk fel.

(a0) A vegyületek egyik csoportjában HET a korábbi meghatározásnak megfelelő hattagú heteroaril-csoportot, míg a vegyületek másik csoportjában HET a korábbi meghatározásnak megfelelő öttagú heteroaril-csoportot jelent. HET előnyösen a korábbi meghatározásnak megfelelő öttagú heteroaril-csoport lehet.

Szakember számára belátható, hogy ha HET öttagú heteroaril-gyűrűt jelent, a gyűrűnek aromásnak kell lennie, míg ha HET hattagú heteroaril-gyűrűt jelent, a gyűrűrendszer (amely a kettős kötések az optimális számban tartalmazza) szükségszerűen csak pszeudoaromás lehet. Az is belátható, hogy ha HET nitrogénatomon keresztül kapcsolódó öttagú heteroaril gyűrűt jelent, amely adott esetben egy szubsztituálható szénatomon oxo- vagy tioxo-szubsztituenset hordoz, és a HET csoport még 1-3 további nitrogén heteroatomot is tartalmaz, a további nitrogén heteroatomok egyike -NH- vagy -N(1-4 szénatomos alkil)- formában van jelen. Hasonlóan, ha HET nitrogénatomon keresztül kapcsolódó öttagú heteroaril gyűrűt jelent, amely adott esetben egy szubsztituált nitrogénatomon 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenset hordoz, akkor a gyűrűhöz egy szubsztituálható széntomnál még oxo- vagy tioxo-szubsztituens is kapcsolódik.

(a) Ha HET a korábbi meghatározásnak megfelelő hattagú heteroaril-csoportot jelent, akkor HET előnyösen piridin- vagy piridazin-gyűrűt képvisel, amelyekhez előnyösen 2-es helyzetű oxo-szubsztituens kapcsolódhat.

(b) Ha HET a korábbi meghatározásnak megfelelő öttagú heteroaril-csoportot jelent, akkor HET előnyösen csak nitrogén heteroatomokat tartalmaz, vagy tiadiazol- vagy tiazol-csoportot jelent.

(c) HET célszerűen triazol-, tetrazol- vagy imidazol-gyűrűt, különösen előnyösen triazol- vagy tetrazol-gyűrűt, kiemelkedően előnyösen triazol-gyűrűt jelenthet.

(d) HET továbbá előnyösen 1,2,3-triazol- vagy 1,2,4-triazol-csoportot, célszerűen 1,2,3-triazol-csoportot, különösen előnyösen 1,2,3-triazol-1-il-csoportot jelenthet.

- (e) HET továbbá előnyösen 1,2,3,4-tetrazol-csoportot, célszerűen 1,2,3,4-tetrazol-2-il-csoportot jelenthet.
- (f) HET a legelőnyösebben 1,2,3-triazol-1-il-csoportot jelenthet.
- (g) Ha HET öttagú gyűrűt jelent, ehhez előnyösen nem kapcsolódik szubsztituens.
- (h) R^{6p} előnyösen hidrogénatomot jelent.
- (i) R^{4p} és R^{5p} előnyösen egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-, karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, hidroxi-metil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-metil- vagy karbamoilcsoportot jelent.
- (j) R^{4p} és R^{5p} célszerűen egyaránt hidrogénatomot jelent.
- (k) R^2 és R^3 előnyösen hidrogénatomot vagy fluoratomot jelent.
- (l) A vegyületek egyik előnyös csoportjában R^2 és R^3 egyike hidrogénatomot, a másik pedig fluoratomot jelent; a vegyületek egy másik előnyös csoportjában R^2 és R^3 egyaránt fluoratomot jelent.
- (m) $>A-B-$ előnyösen $>N-CH_2-$ csoportot vagy $>C=CH-$ csoportot jelent (azaz R^a előnyösen hidrogénatom lehet).
- (n) D előnyösen $-O-$ vagy $-NR^{7p}-$ csoport lehet.
- (o) R^{7p} előnyösen ARp , $R^{10p}CO-$, $R^{10p}SO_2-$ vagy $R^{10p}CS-$ csoportot jelenthet.
- (p) R^{7p} célszerűen ARp csoportot (különösen előnyösen benzil-, pirimidil-, piridinil-, piridazinil- vagy pirazinilcsoportot) vagy $R^{10p}CO-$ csoportot jelenthet.
- (q) R^{7p} különösen előnyösen $R^{10p}CO-$ csoport lehet.
- (q1) Az $R^{10p}CO-$ vagy $(R^{13}CO-)$ csoportban R^{10p} (vagy R^{13}) különösen előnyösen 1-10 szénatomos alkilcsoportot jelenthet, amihez adott esetben hidroxil- vagy (1-4 szénatomos alkil)- $S(O)_q-$ (q értéke 0, 1 vagy 2) szubsztituens kapcsolódhat, és az utóbbiban az 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben az erre a szubsztituensre közöltek szerint lehet szubsztituálva.
- (r) ARp előnyösen öt- vagy hattagú heteroaril-csoportot, célszerűen hattagú heteroaril-csoportot, például piridinil-csoportot jelenthet.

- (s) Az AR_p , R^{1p} és R^i csoportban szereplő fenil- és (mono- vagy biciklusos) heteroaril-gyűrűrendszerekhez szénatomon keresztül kapcsolódó szubsztituens előnyösen halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-, nitro-, amino-, ciano-, (1-4 szénatomos alkil)- $S(O)_p$ - vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporthoz lehet.
- (t) Az AR_p , R^{1p} és R^i csoportban szereplő adott esetben szubsztituált gyűrűrendszerek előnyösen nem hordoznak szubsztituenst.
- (u) Egy további szempont szerint az (IP) általános képletnél R^{10p} (PC) pontbeli meghatározása nem terjed ki az 1,3-dioxolan-4-il- és 1,4-dioxan-2-il-csoportra.
- (v) Az egyik szempont szerint R^{10p} előnyösen adott esetben egy vagy két hidroxilcsoporttal vagy egy 1-4 szénatomos alkanoilcsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, dimetil-amino-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkoxi)-metil-, (1-4 szénatomos alkanoil)-metil-, (1-4 szénatomos alkanoil)-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-5 szénatomos alkoxi- vagy 2-ciano-etil-csoportot jelent.
- (w) Az egyik szempont szerint R^{10p} célszerűen 1,2-dihidroxil-etil-, 1,3-dihidroxil-prop-2-il-, 1,2,3-trihidroxil-prop-1-il-, metoxi-karbonil-, hidroxil-metil-, metil-, metil-amino-, dimetil-amino-metil-, metoxi-metil-, acetoxi-metil-, metoxi-, metil-tio-, naftil-, terc-butoxi- vagy 2-ciano-etil-csoportot jelenthet.
- (x) Az egyik szempont szerint R^{10p} különösen előnyösen 1,2-dihidroxil-etil-, 1,3-dihidroxil-prop-2-il- vagy 1,2,3-trihidroxil-prop-1-il-csoportot jelenthet.
- (y) Egy másik szempont szerint R^{10p} előnyösen hidrogénatomot, adott esetben egy vagy több hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoportot, vagy $R^{11p}C(O)O$ -(1-6 szénatomos alkil)-csoportot jelent.
- (z) Egy másik szempont szerint R^{10p} célszerűen hidrogénatomot vagy hidroxil-metil-, 1,2-dihidroxil-etil- vagy acetoxi-acetil-csoportot jelent, és/vagy Rc_2c adott esetben (1-4 szénatomos alkil)- $S(O)_q$ - csoporttal (ahol q értéke 0-2) szubsztituált 1-10 szénatomos



alkilcsoportot jelent, ami adott esetben az 1. igénypontban megadott módon szubsztituálva lehet.

(aa) R^{11p} előnyösen 1-10 szénatomos alkilcsoportot jelent.

(ab) Az R^{11p} helyén álló 1-10 szénatomos alkilcsoporthoz adott esetben kapcsolódó szubsztituensek előnyösen a következők lehetnek: hidroxil-, ciano-, amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, piperazino- vagy morfolinocsoport, vagy (1-4 szénatomos alkil)- $S(O)_p$ - csoport, amelyben p értéke 1 vagy 2.

(ac) Az R^{12p} helyén álló 1-6 szénatomos alkilcsoporthoz adott esetben kapcsolódó szubsztituensek előnyösen a következők lehetnek: hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ciano-, amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino- vagy di-(1-2 szénatomos alkil)-amino-csoport, vagy (1-4 szénatomos alkil)- $S(O)_p$ - csoport, amelyben p értéke 1 vagy 2.

(ad) Az R^{11p} csoportban szereplő öt- vagy hattagú heteroaril-csoport előnyösen piridinil- vagy imidazol-1-il-csoport lehet.

(ae) R^{12p} előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoportot, különösen előnyösen terc-butil- vagy metilcsoportot jelent.

(af) R^{13p} előnyösen cianocsoport vagy fluoratom lehet.

(ag) R^{14p} előnyösen hidrogénatomot jelenthet.

(ah) CYp előnyösen naftoxics csoportot, célszerűen naft-1-oxi- vagy naft-2-oxi-csoportot jelenthet.

Megjegyezzük, hogy az (IP) általános képletű vegyületekben szereplő egyes csoportokra fent közölt előnyös jelentések az (I) általános képletű vegyületek megfelelő csoportjaira is érvényesek. Így például az (I) általános képletű vegyületek R_c , R^{13} és G csoportjának előnyös jelentései megfelelnek az (IP) általános képletű vegyületek R^{7p} , R^{10p} és D csoportjaira közölt előnyös jelentéseknek. Így például az (IP) általános képletben szereplő R^{7p} csoport előnyös jelentései egyben az (I) általános képletű vegyületek R_c csoportjának előnyös jelentéseit is jelentik. Az (I) általános képletű ve-



gyületekben Rc bármely előfordulásakor - például ha ezt a csoportot egy (TC5) vagy (TC9) képletű csoport tartalmazza - előnyösen az (Rc2) pontban felsorolt csoportokat jelentheti. Az (IP) általános képletben szereplő R^{10p} csoport fent felsorolt előnyös jelentései egyben az (I) általános képletű vegyületek R^{13} csoportjának előnyös jelentéseit is jelentik. Az (Rc2c) pontban felsorolt csoportok is előnyösek, kivéve az AR2- és AR3-tartalmú csoportok AR2a-, AR2b-, AR3a- és AR3b-tartalmú variánsait.

A HET csoport (ha szubsztituenst hordoz) előnyösen (HET-P1), (HET-P2), (HET-P3), (HET-P4), (HET-P5), (HET-P6) vagy (HET-P7) képletű csoport lehet. Különösen előnyös, ha ezeket a csoportokat (IP) általános képletű vegyületek tartalmazzák.

A találmány szerinti vegyületek különösen előnyös képviselői az (IB) általános képletű vegyületek és azok gyógyászatilag alkalmazható sói - a képletben HET triazol- vagy tetrazolcsoportot, célszerűen triazolcsoportot jelent; R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy fluoratomot jelent; és R_{p1} és R_{p2} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, brómatom vagy hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, hidroxil-metil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-metil- vagy karbamoilcsoport.

További különösen előnyös csoportot alkotnak azok az (IB) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik, amelyekben HET triazol- vagy tetrazolcsoportot, célszerűen triazolcsoportot jelent; R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy fluoratomot jelent; és R_{p1} és R_{p2} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy AR-oxi-metil- vagy AR-tio-metil-csoport, és az utóbbiakban AR fenil-, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-, naftil-, furán-, pirol-, pirazol-, imidazol-, triazol-, pirimidin-, piridazin-, piridin-, izoxazol-, oxa-zol-, izotiazol-, tiazol- vagy tioféncsoportot jelent.

A felsorolt (IB) általános képletű vegyületek kiemelkedően előnyös képviselői azok, amelyekben R_{p1} és R_{p2} egyaránt hidrogénatomot jelent.



A találmány szerinti vegyületek további különösen előnyös képviselői az (IB-1) általános képletű vegyületek, amelyekben **HET** triazol- vagy tetrazolcsoportot, előnyösen triazolcsoportot, célszerűen 1,2,3-triazol-csoportot, különösen előnyösen 1,2,3-triazol-1-il-csoportot jelent, R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy fluoratomot jelent, és p értéke 1 vagy 2.

A találmány szerinti vegyületek további különösen előnyös képviselői az (IC) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik - a képletben **HET** triazol- vagy tetrazolcsoportot, célszerűen triazolcsoportot jelent;

R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy fluoratomot jelent;

R1p és **R2p** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, AR-oxi-metil- vagy AR-tio-metil-csoport [amelyekben AR fenil-, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-, naftil-, furán-, pirrol-, pirazol-, imidazol-, triazol-, pirimidin-, piridazin-, piridin-, izoxazol-, oxazol-, izotiazol-, tiazol- vagy tioféncsoportot jelent] vagy 1-4 szénatomos alkil-, karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, hidroxi-metil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-metil- vagy karbamoilcsoport; és

Rcp ciano-, pirimidin-2-il-, 2-ciano-etenil-, 2-ciano-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-csoportot, $R_fC(=O)C(=O)-$ csoportot (amelyben R_f 1-6 szénatomos alkoxics csoportot jelent) vagy $R^{10p}CO-$, $R^{10p}SO_2-$ vagy $R^{10p}CS-$ csoportot jelent, és az utóbbiakban

R^{10p} jelentése hidrogénatom, adott esetben egy vagy több hidroxil- és/vagy aminocsoporttal szubsztituált vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkil)- $S(O)_q-$ (ahol q értéke 0, 1 vagy 2), (1-4 szénatomos alkil)- $S(O)_pNH-$ (ahol p értéke 1 vagy 2), (1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-4 szénatomos alkanoil-, naftoxi- vagy (2-6 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal monoszubsztituált 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy imidazol-, triazol-, pirimidin-, piridazin-, piridin-, izoxazol-, oxazol-, izotiazol-, tiazol-, pirido-imidazol-, pirimido-imidazol-, kinoxalin-, kinazolin-, ftalazin-, cinnolin- vagy naftiridin-csoport, vagy $R^{11p}C(O)O(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ csoport, amelyben R^{11p} 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent.



Az (IC) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik különösen előnyös képviselői azok a származékok, amelyekben

HET triazol- vagy tetrazolcsoportot, célszerűen triazolcsoportot jelent;

R² és **R³** egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy fluoratomot jelent;

R1p és **R2p** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, AR-oxi-metil- vagy AR-tio-metil-csoport [amelyekben AR fenil-, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-, naftil-, furán-, pirrol-, pirazol-, imidazol-, triazol-, pirimidin-, piridazin-, piridin-, izoxazol-, oxazol-, izotiazol-, tiazol- vagy tioféncsoportot jelent] vagy 1-4 szénatomos alkil-, karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, hidroxil-metil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-metil- vagy karbamoilcsoport; és

Rcp ciano-, pirimidin-2-il-, 2-ciano-etenil-, 2-ciano-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-csoportot, **RfC(=O)C(=O)-** csoportot (amelyben **Rf** 1-6 szénatomos alkoxics csoportot jelent) vagy **R^{10p}CO-**, **R^{10p}SO₂-** vagy **R^{10p}CS-** csoportot jelent, és az utóbbiakban

R^{10p} jelentése hidrogénatom, adott esetben egy vagy több hidroxil- és/vagy aminocsoporttal szubsztituált vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- (ahol q értéke 0, 1 vagy 2), (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_pNH- (ahol p értéke 1 vagy 2), (1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-4 szénatomos alkanoil- vagy (2-6 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal monoszubsztituált 1-5 szénatomos alkilcsoport, piridincsoport, vagy **R^{11p}C(O)O(1-6 szénatomos alkil)-**csoport, amelyben **R^{11p}** 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent.

Az (IC) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik kiemelkedően előnyös képviselői azok is, amelyekben **HET** triazol- vagy tetrazolcsoportot, célszerűen triazolcsoportot jelent; **R²** és **R³** egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy fluoratomot jelent; **Rp1** és **Rp2** egyaránt hidrogénatomot jelent; és **Rcp** adott esetben cianocsoporttal szubsztituált piridin-2-il-csoportot vagy egy **R^{10p}CO-** csoportot jelent, és az utóbbiban **R^{10p}** jelentése hidrogénatom, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal diszubsztituált 1,3-dioxolan-4-il-csoport, adott esetben egy vagy több



hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy egy $R^{11p}C(O)O(1-6$ szénatomos alkil)-csoport, és az utóbbiban R^{11p} 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent.

Az (IC) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik fent felsorolt kiemelkedően előnyös képviselői közül különösen előnyösek azok a származékok, amelyekben Rcp $R^{10p}CO$ - csoportot jelent, és az utóbbiban R^{10p} jelentése hidrogénatom, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoportokkal diszubsztituált 1,3-dioxolan-4-il-csoport, két hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-5 szénatomos alkilcsoport (ekkor Rcp például 2,3-dihidroxi-propanoil-csoport lehet) vagy egy hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-5 szénatomos alkilcsoport (ekkor Rcp például hidroxil-acetil-csoport lehet).

Egy további szempont szerint különösen előnyösek azok az (IC) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik, amelyekben HET triazol- vagy tetrazolcsoportot, célszerűen triazolcsoportot jelent; R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy fluoratomot jelent; Rp1 és Rp2 egyaránt hidrogénatomot jelent; és Rcp egy $R^{10p}CO$ - csoportot képvisel, amelyben R^{10p} jelentése hidrogénatom, adott esetben egy vagy két hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy $R^{11p}C(O)O(1-6$ szénatomos alkil)-csoport, és az utóbbiban R^{11p} 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent.

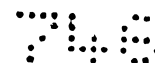
Egy további szempont szerint előnyösek azok az (IB) vagy (IC) általános képletű vegyületek, amelyekben HET triazolcsoportot jelent.

Egy további szempont szerint előnyösek azok az (IB) vagy (IC) általános képletű vegyületek, amelyekben HET 1,2,3-triazol-1-il-csoportot jelent.

Egy további szempont szerint a találmány szerinti vegyületek előnyös képviselői azok az (IP) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik, amelyekben

HET triazol- vagy tetrazolcsoportot, célszerűen triazolcsoportot jelent;

>A-B- **>N-CH₂-** csoportot jelent; és



D oxigénatomot vagy $-NR^{7p}$ - csoportot jelent, amelyben R^{7p} egyedüli heteroatom(ok)-ként 1, 2 vagy 3 gyűrűtag nitrogénatomot tartalmazó, gyűrűtag szénatomon keresztül kapcsolódó hattagú heteroaril-csoportot jelent, amelyhez adott esetben gyűrűtag szénatomon keresztül 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedig halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, (1-4 szénatomos alkil)- $S(O)_q$ - (ahol q értéke 0, 1 vagy 2), (1-4 szénatomos alkil)- SO_2NH -, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-, karboxil-, hidroxil-, amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, karbamoil-, N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, di-N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ciano- vagy nitrocsoport kapcsolódhat.

Azok az (IP) általános képletű vegyületek is előnyösek, amelyekben $>A-B- >N-CH_2-$ csoportot, $D-NR^{7p}$ - csoportot (ahol R^{7p} az előző bekezdésben felsorolt csoportokat jelenti) és HET triazol- vagy tetrazolcsoportot, célszerűen triazolcsoportot jelent.

A találmány szerinti vegyületek - a korábban felsorolt előnyös vegyületeket, így az (IB) és (IC) általános képletű vegyületeket is beleértve - in vivo körülmények között hidrolizálható észterei közül különösen előnyösek a (PD3) csoportot tartalmazó észterek, elsősorban a foszforil-észterek (anol npd értéke 1).

A találmány szerinti vegyületek előnyös képviselői közül a 34b., 44a., 52., 54., 56., 58., 64. és 74. példában megadott vegyületeket (itt az "a" megjelölés a példa címében elsőként említett vegyületre, a "b" megjelölés pedig a példa címében másodikként említett vegyületre vonatkozik) és ezek gyógyászatilag alkalmazható sóit említjük meg. A sók különösen előnyös képviselői a nátriumsók. Az in vivo körülmények között hidrolizálható észterek és gyógyászatilag alkalmazható sóik előnyös képviselőiként említjük a hidroxilcsoporton képezett észtereket, elsősorban a foszforil-észtereket.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag alkalmazható sóik és in vivo körülmények között hidrolizálható észterek előállítására. Ezeket az eljárásokat a következőkben ismertetjük.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a következőkben ismertetendő eljárások során esetenként szükség lehet a reagensek egyes csoportjainak védelmére azok nemkívánt reakcióinak megakadályozása céljából. A védendő csoportokat, a felhasználható védőcsoportokat, valamint azok felvitelének és eltávolításának módszereit szakember általános ismeretei alapján egyszerűen meghatározhatja. A felhasználható védőcsoportokat és azok felvitelének és eltávolításának módszereit a szakirodalom részletesen ismerteti. Példaként Theodora Green: "Protective Groups in Organic Synthesis" c. szakkönyvére (kiadó: John Wiley & Sons) hivatkozunk. A védőcsoportok felvitelére és eltávolítására alkalmas módszereket úgy választjuk meg, hogy az adott reakciók a lehető legkisebb mértékben károsítsák a molekula egyéb csoportjait.

A későbbiekben ismertetendő reakciók végrehajtása előtt például az amino-, karboxil- vagy hidroxilcsoportok védelmére lehet szükség.

Az amino- vagy alkil-amino-csoportok védelmére például acilcsoportokat, így alkanoilcsoportokat (például acetilcsoportot), alkoxi-karbonil-csoportokat (így metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil- vagy terc-butoxi-karbonil-csoportot), aril-metoxi-karbonil-csoportokat (így benzil-oxi-karbonil-csoportot) vagy aroilcsoportokat (így benzoilcsoportot) használhatunk. A védőcsoportok lehasításának módszere a felvitt védőcsoport jellegétől függően változik. Az acilcsoportokat, így az alkanoil- vagy alkoxi-karbonil-csoportokat vagy az aroilcsoportokat például lúgos hidrolízissel hasíthatjuk le; bázisként például alkálifém-hidroxidokat, így lítium- vagy nátrium-hidroxidot használhatunk. Az acilcsoportokat, így a terc-butoxi-karbonil-csoportot savas hidrolízissel is lehasíthatjuk; savként például sósavat, kénsavat, foszforsavat vagy trifluor-ecetsavat használhatunk. Az aril-metoxi-karbonil-csoportokat, így a benzil-oxi-karbonil-csoportot hid-



rogenolízissel (például csontszénre felvitt palládium katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezéssel) vagy Lewis savval, így bór-trisz(trifluor-acetáttal) végzett kezeléssel is eltávolíthatjuk. A primer aminocsoportok védelmére más csoportokat, így ftaloilcsoportot is felhasználhatunk; az utóbbi védőcsoportot például alkil-aminnal (így dimetil-amino-propil-aminnal) vagy hidrazinnal való kezeléssel távolíthatjuk el.

A hidroxilcsoportok védelmére, például acilcsoportokat, így alkanoilcsoportokat (például acetilcsoportot), aroilcsoportokat (így benzoilcsoportot) vagy aril-metil-csoportokat (így benzilcsoportot) használhatunk. A védőcsoportok lehasításának módszere az adott védőcsoport jellegétől függően változik. Az acilcsoportokat, így az alkanoilcsoportokat vagy az aroilcsoportokat például lúgos hidrolízissel hasíthatjuk le; bázisként például alkálifém-hidroxidokat (így lítium- vagy nátrium-hidroxidot) használhatunk. Az aril-metil-csoportokat, például a benzilcsoportot katalizátor (így csontszénre felvitt palládium) jelenlétében végzett hidrogénezéssel is eltávolíthatjuk.

A karboxilcsoportok védelmére például észterező csoportokat használhatunk. Ilyen lehet a metil- vagy etilcsoport, amit például lúgos hidrolízissel hasíthatunk le; bázisként például nátrium-hidroxidot használhatunk. A terc-butil-észterekből például savas kezeléssel szabadíthatjuk fel a karboxilcsoportot; erre a célra például szerves savakat, így trifluor-ecetsavat használhatunk. Ha az észterező csoport benzilcsoport, ezt például katalizátor (így csontszénre felvitt palládium) jelenlétében végzett hidrogénezéssel távolíthatjuk el.

Egyes csoportokat gyantákhoz kötve is védhetünk.

A védőcsoportokat a szintézis bármely alkalmas lépésében eltávolíthatjuk ismert kémiai módszerekkel.

Az (I) általános képletű vegyületeket, továbbá azok gyógyászatilag alkalmazható sóit és in vivo körülmények között hidrolizálható észtereit a rokonszerkezetű vegyületek előállítására alkalmas ismert eljárások bármelyikével előállíthatjuk. A következőkben az (I) általános képletű vegyületek előállítására néhány példászerű eljárást



közlünk. A szükséges kiindulási anyagokat ismert szerves kémiai módszerekkel állíthatjuk elő [lásd például Jerry March: Advanced Organic Chemistry (Wiley Interscience)]. A kiindulási anyagok előállítását a példákban ismertetjük részletesebben [itt megjegyezzük, hogy például a 3,5-difluor-fenil-, 3-fluor-fenil- és dez-fluor-fenil-csoportot tartalmazó közbenső termékek mindegyike analóg eljárásokkal állítható elő; ezek előállítására azonban alternatív módszerek is alkalmasak, így például a (T-csoport)-(fluor)-fenil-csoportot tartalmazó közbenső termékek (fluor)-fenil-sztannát-vegyület és például pirán- vagy (tetrahidro)-piridin-vegyület reagáltatásával vagy anionképzéses módszerrel is kialakíthatók (lásd például a WO 97/30995 sz. nemzetközi közzétételi iratot)]. A kiindulási anyagok a példákban bemutatottakkal analóg eljárásokkal is előállíthatók; ezek a módszerek szakember számára nyilvánvalók. A kiindulási anyagok és az azokkal rokon szerkezetű vegyületek előállítására a következő szabadalmi leírásokból és közzétételi iratokból is nyerhető információ: WO 99/02525, WO 98/54161, WO 97/37980, WO 97/30981 (és US 5736545), WO 97/21708 (és US 5719154), WO 97/10223, WO 97/09328, WO 96/35691, WO 96/23788, WO 96/15130, WO 96/13502, WO 95/25106 (és US 5668286), WO 95/14684 (és US 5652238), WO 95/07271 (és US 5688792), WO 94/13649, WO 94/01110, WO 93/23384 (és US 5547950 és US 5700799), WO 93/09103 (és US 5565571, US 5654428, US 5654435, US 5756732 és US 5801246), US 5231188, US 5247090, US 5523403, WO 97/27188, WO 97/30995, WO 97/31917, WO 98/01447, WO 98/01446, WO 99/10342, WO 99/10343, WO 99/11642, WO 99/64416, WO 99/64417 és GB 99/03299; a következő európai közzétételi iratok: 0359418 és 0609905, 0693491 A1 (és US 5698574), 0694543 A1 (és AU 24985/95), 0694544 A1 (és CA 2154024), 0697412 A1 (és US 5529998), 0738726 A1 (és AU 50735/96), 0785201 A1 (és AU 10123/97); a következő német közzétételi iratok: DE 19601264 A1 (és AU 10098/97), DE 19601265 A1 (és AU 10097/97), DE 19604223 A1 (és AU 12516/97), DE 19649095 A1 (és AU 12517/97).

Hasznos információk nyerhetők még a következő szabadalmi leírásokból és közzétételi iratokból is: FR 2458547, FR 2500450 (és GB 2094299, GB 2141716 és US 44761346), DE 2923295 (és GB 2028306, GB 2054575, US 4287351, US 4348393, US 4413001, US 4435415 és US 4526786), DE 3017499 (és GB 2053196, US 4346102 és US 4372967), US 4705799, és a következő európai közzétételi iratok: 0312000, 0127902, 0184170, 0352781, 0316594.

A felsorolt irodalmi helyeken és az azokban idézett egyéb közleményekben található információk, valamint a jelen leírásban közlendő példák alapján szakember számos más kiindulási anyagot és végterméket is előállíthat.

Az (I) általános képletű vegyületeket, azok gyógyászatilag alkalmazható sóit és azok in vivo körülmények között hidrolizálható észtereit a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy

(a) egy (I) általános képletű vegyületbe új szubsztituenst építünk be vagy meglévő szubsztituensét módosítjuk;

(b) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben Y kilépő atomot vagy csoportot jelent, ami például előre kialakított csoport (így mezilátscsoport vagy klór-atom) vagy a reakció során (például a Mitsunobu reakciók körülményei között) kialakuló csoport egyaránt lehet - egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletben HET a HET-H általános képletű szabad bázist vagy az abból képezett HET⁻ aniont jelenti -; vagy

(c) egy (IV) általános képletű vegyületet - a képletben Z izocianát-, amin- vagy uretáncsoportot jelent - egy (V) általános képletű epoxiddal reagáltatunk; vagy

(d) 1,2,3-triazol-vegyületek előállítására a megfelelő azidvegyületet - ahol a (II) általános képletben Y azidcsoportot jelent - cikloaddíciónak vetjük alá;

majd kívánt, illetve szükséges esetben

(i) a jelenlévő védőcsoport(ka)t lehasítjuk;

(ii) gyógyászatilag alkalmazható sót képezünk; és/vagy

(iii) in vivo körülmények között hidrolizálható észtert képezünk
- ha mást nem közöltünk, a felsorolt képletekben az általános szimbólumok jelentése azonos az (I) általános képletnél megadottakkal.

A fő szintézis-utakat az 1. reakcióvázlaton szemléltetjük Q helyén fenilcsoportot tartalmazó vegyületek esetére (az ott bemutatott képletekben X, R és A a korábban megadott analóg szubsztituenseket jelöli). A találmány szerinti vegyületeket az 1. reakcióvázlaton bemutatott analóg módszerekkel is kialakíthatjuk. Az 1. reakcióvázlaton az 1,2,3-triazol-vegyületek azidokból való kialakítását is bemutatjuk (az utóbbiakat a megfelelő hidroxilvegyületekből képezzük).

A végtermék kialakítására szolgáló zárólépésként az 1. reakcióvázlaton bemutatott szintézis után védőcsoport-lehasítási, sóképzési és/vagy in vivo körülmények között hidrolizálható észter-képzési lépést is beiktathatunk.

A nitrogénatomon keresztül kapcsolódó heterociklust természetesen a teljes szintézis korai szakaszában is kialakíthatjuk, majd ennek más funkciós csoportjait módosíthatjuk.

Az Y helyén álló kilépő atom vagy csoport például halogénatom vagy szulfonil-oxi-csoport, így klóratom, brómatom, metán-szulfonil-oxi-csoport vagy toluol-4-szulfonil-oxi-csoport lehet.

A reagensekről és reakciókörülményekről például Jewry March: "Advanced Organic Chemistry" c. szakkönyvének 4. kiadásában (kiadó: John Wiley & Sons, 1992) található általános útmutatás. A szükséges kiindulási anyagokat szokásos szerves kémiai módszerekkel, például a jelen részben vagy a példákban leírt eljárásokkal vagy azokkal analóg módon állíthatjuk elő. Egyes kiindulási anyagok előállítását a korábban idézett szabadalmi leírások és közzétételi iratok ismertetik; ezek közül kiemelten hivatkozunk a WO 97/37980 sz. nemzetközi közzétételi iratban foglaltakra. A kiindulási anyagokat az idézett közleményekben leírtakkal analóg módszerekkel is előállíthatjuk.



(a) Az egyes szubsztituensek más szubsztituensekké alakítására szolgáló módszerek közismertek. Így például az alkil-tio-csoportot oxidálással alkil-szulfonil- vagy alkil-szulfonil-csoporttá alakíthatjuk; a cianocsoportot aminocsoporttá redukálhatjuk; a nitrocsoportot aminocsoporttá redukálhatjuk; a hidroxilcsoportot alkilezéssel metoxycsoporttá alakíthatjuk; a hidroxilcsoport tiometilezésével aril-tio-metil- vagy heteroaril-tio-metil-csoportot alakíthatunk ki (lásd például Tetrahedron Letters 585, 1972); a karbonilcsoportot (például Lawesson-reagens felhasználásával) tiokarbonil-csoporttá alakíthatjuk; a brómatomot alkil-tio-csoportra cserélhetjük. Úgy is eljárhatunk, hogy az (I) általános képletű vegyület előállításának utolsó lépésében alakítunk át egy meglévő R_c csoportot más R_c csoporttá [például az R_c helyén hidrogénatomot hordozó (TC5) képletű csoportot acilezzük].

(b)(i) Ha Y helyén alapállapotban hidroxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületekből indulunk ki, a reakciót a Mitsunobu reakciók körülményei között végezzük, például tri-n-butyl-foszfín, azodikarbonsav-dietil-észter (DEAD) és egy szerves oldószer, így tetrahydrofuran jelenlétében. A reakció hőmérséklete 0-60°C, előnyösen szobahőmérséklet körüli érték lehet. A Mitsunobu reakciókat például a következő közlemények ismertetik: Tet. Letts. 31, 699 (1990); "The Mitsunobu Reaction" D.L.Hughes: Organic Reactions 42. kötet, 335-656. oldal; "Progress in the Mitsunobu Reaction" D.L.Hughes: Organic Preparations and Procedures International 28. kötet, 127-164. oldal (1996).

Az Y helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket a korábban idézett közleményekben (elsősorban a védőcsoportokat tárgyaló közleményekben) leírtak szerint állíthatjuk elő, például úgy, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet egy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletekben R²¹ 1-6 szénatomos alkilcsoportot vagy benzilcsoportot jelent, és R²² 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy -S(O)_n-(1-4 szénatomos alkil) csoportot képvisel, az utóbbiban n értéke 0, 1 vagy 2. R²² előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelenthet.



A (II), (VI) és (VII) általános képletű vegyületek például a WO 95/07271, WO 97/27188, WO 97/30995, WO 98/01446 és WO 98/01446 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett módszerekkel vagy azok szakember számára kézenfekvő módosításaival állíthatók elő.

A (III) általános képletű vegyületeket - ha azok kereskedelmi forgalomban nem szerezhetők be - a rokonszerkezetű vegyületek előállítására alkalmas szokásos szerves kémiai módszerekkel [lásd például Houben Weyl: Methoden der organische Chemie E8a, Pt.I (1993), 45-255, B.J. Wakefield] vagy a példákban közlendőkkel analóg módon állíthatjuk elő.

(b)(ii) A reakciót rendszerint alkalmas bázis jelenlétében végezzük. Bázisként például alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátokat, -alkoxidokat vagy -hidroxidokat (így nátrium-karbonátot vagy kálium-karbonátot) vagy szerves aminbázisokat, például piridint, 2,6-lutidint, kollidint, 4-(dimetil-amino)-piridint, trietil-amint, morfolint vagy diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént használhatunk. A reakciót előnyösen alkalmas inert oldószer vagy higítószer, például metilén-klorid, acetonitril, tetrahidrofurán, 1,2-dimetoxi-etán, N,N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidin-2-on vagy dimetil-szulfoxid jelenlétében végezzük. A reakció hőmérséklete 25-60°C lehet.

Az Y helyén klóratomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket a megfelelő, Y helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek (a továbbiakban: hidrox-vegyületek) és egy klórozószer reagáltatásával állíthatjuk elő. Eljárhatunk úgy, hogy a hidrox-vegyületet szobahőmérséklet és az elegy forráspontja közötti hőmérsékleten, adott esetben egy klórozott oldószer (például diklór-metán) jelenlétében tionil-kloriddal reagáltatjuk, vagy a hidrox-vegyületet 0°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, diklór-metán jelenlétében szén-tetraklorid/trifenil-foszfin reagenssel reagáltatjuk. Az Y helyén klór- vagy jódatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy Y helyén mezilát- vagy tozilátcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet alkalmas szerves oldószerben (például

tet-rahidrofuranban), koronaéter jelenlétében, szobahőmérséklet és az elegy forráspontja közötti hőmérsékleten lítium-kloriddal vagy lítium-jodiddal reagáltatunk.

Az Y helyén 1-4 szénatomos alkán-szulfonil-oxi- vagy tozilátcsoporthoz tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítására a hidroxivegyületet enyhe bázis, például trietil-amin vagy piridin jelenlétében egy 1-4 szénatomos alkán-szulfonil-kloriddal vagy tozil-kloriddal reagáltatjuk.

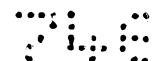
Az Y helyén foszforilészter-csoportot [így $\text{PhO}_2\text{-P(O)-O-}$ csoportot] vagy $\text{Ph}_2\text{-P(O)-O-}$ csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket szokásos módszerekkel állíthatjuk elő a megfelelő hidroxivegyületekből.

(c) A (c) eljárást a következőkben ismertetendő közleményekben (amelyek a kiindulási anyagok előállításáról is információt adnak) leírtakkal analóg körülmények között hajtjuk végre.

A (c) eljárás különösen előnyösen alkalmazható olyan vegyületek előállítására, amelyekben HET elektronhiányos heteroaril-csoportot, például tiadiazol- vagy triazin-csoportot jelent.

A Z helyén izocianát-csoportot tartalmazó Q-Z általános képletű reagenseket például a J. Med. Chem. 33, 2569-2578 (1990) és 35, 1156-1165 (1992) közleményben leírtakkal analóg módon állíthatjuk elő. A Z helyén uretáncsoportot tartalmazó Q-Z általános képletű reagenseket például a WO 97/30995 és WO 97/37980 sz. nemzetközi közzétételi iratban közöltekkel analóg módon állíthatjuk elő.

A (c) eljárás egyik változatában a kiindulási epoxidvegyületet Z helyén aminocsoportot tartalmazó Q-Z általános képletű reagenssel reagáltatjuk (a reakciót adott esetben szerves bázis jelenlétében végezzük), majd a kapott terméket például foszgénnel reagáltatva alakítjuk ki az oxazolidinon-gyűrűt. A reakciót a korábban idézett közleményekben leírtakkal analóg módon hajthatjuk végre, és a szükséges kiindulási anyagokat is a korábban idézett közleményekben leírtakkal analóg módon állíthatjuk elő.



Az (V) általános képletű epoxidokat a megfelelő (VIII) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő. Az epoxid-vegyületek és a kiindulási alkén-származékok egyes képviselői újak. Oltalmi igényünk ezekre az új vegyületekre is kiterjed. A kívánt optikai izomer kialakítására szimmetrikus epoxid-képzési módszereket használhatunk.

(d) Az azid-vegyületek 1,2,3-triazolok kialakulásához vezető cikloaddíciós reakcióját szokásos ksörülmények között végezhetjük.

Az Y helyén azidcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket a korábban idézett (elsősorban a védőcsoportokkal kapcsolatban tárgyalt) közleményekben leírtak szerint állíthatjuk elő például a megfelelő, Y helyén hidroxil- vagy mezilát-csoportot tartalmazó vegyületekből kiindulva.

A védőcsoportok eltávolítására, a gyógyászatilag alkalmazható sók kialakítására és/vagy az in vivo körülmények között hidrolizálható észterek képzésére szakember számára jól ismert, szokásos szerves kémiai módszereket használhatunk. Ilyen módszereket például az in vivo körülmények között hidrolizálható észter-típusú előgyógyszerek előállításával kapcsolatban már ismertettünk, és a példákban is közlünk.

Ha optikailag aktív (I) általános képletű vegyületekre van szükségünk, a fenti eljárások során a megfelelő optikailag aktív kiindulási anyagokat használjuk (amelyeket például a megfelelő reakciólépés aszimmetrikus indukciójával alakíthatunk ki), vagy a racém végterméket (vagy bármely racém közbenső terméket) ismert módon rezolváljuk. Az adott esetben képződő diasztereoizomereket kromatografálással is elválaszthatjuk egymástól. Optikailag aktív vegyületek (végtermékek vagy intermedierek) kialakítására enzimes módszereket is használhatunk.

Hasonlóan, ha egy (I) általános képletű vegyületre tiszta regioizomer formájában van szükségünk, a fenti szintézisekben kiindulási anyagokként a megfelelő regioizomereket használhatjuk, vagy a regioizomerek elegye formájában kapott végtermékeket (vagy közbenső termékeket) ismert módon rezolválhatjuk.

A találmány tárgyát képezik továbbá az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag alkalmazható sóik és in vivo körülmények között hidrolizálható észterek emberi vagy állati test terápiás célú kezelésében való felhasználásra.

Egy további szempont szerint a találmány tárgya eljárás antibakteriális hatás előidézésére ilyen kezelést igénylő melegvérűek (köztük emberek) szervezetében oly módon, hogy a kezelendő melegvérűnek hatásos mennyiségben egy (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját vagy in vivo körülmények között hidrolizálható észterét adjuk be.

A találmány tárgyát képezik továbbá az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag alkalmazható sóik és in vivo körülmények között hidrolizálható észterek gyógyszerként való felhasználásra. A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag alkalmazható sóik és in vivo körülmények között hidrolizálható észterek felhasználása melegvérűeken (köztük embereken) antibakteriális hatást kifejtő gyógyszerkészítmények előállításához.

Az (I) általános képletű vegyületek, in vivo körülmények között hidrolizálható észterek (az utóbbi fogalomba az in vivo körülmények között hidrolizálható észterek gyógyászatilag alkalmazható sóit is beleértve) és gyógyászatilag alkalmazható sóik (a továbbiakban együttesen: "a találmány szerinti vegyületek") rendszerint gyógyászati készítmények formájában használhatók fel emlősök (köztük emberek) terápiás célú kezelésére, a profilaktikus kezelést is ideértve.

Egy további szempont szerint tehát a találmány gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek egy találmány szerinti vegyületet tartalmaznak szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

A gyógyászati készítmények az adott betegség vagy állapot kezelésére szokásosan alkalmazott, például orálisan, rektálisan vagy parenterálisan adagolható gyógyszerformák, így tabletták, kapszulák, vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók, (lipid) emulziók, diszpergálható porok, kúpok, kenőcsök, krémek, aeroszolok, perme-

tek, cseppek és steril injektálható vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók lehetnek. Ezeket a készítményeket szokásos gyógyszer technológiai módszerekkel állíthatjuk elő.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a találmány szerinti vegyületek mellett egy vagy több ismert más, klinikailag hasznosítható antibakteriális szert (például β -laktámokat vagy amino-glükozidokat) és/vagy fertőzésgátló szert (például gombaellenes hatású triazolt vagy amfotericint) is tartalmazhatnak, vagy egyidejűleg, váltakozva vagy külön-külön ilyen hatóanyagokkal együtt is adagolhatók. A készítmények a terápiás hatás szélesítésére karbapenemeket, például meropenemet vagy imipenemet is tartalmazhatnak. A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó készítmények baktericid/permeabilitás-gátló (BPI) fehérje-termékeket vagy beszűrődés-gátlókat is tartalmazhatnak, vagy ilyenekkel együtt is adagolhatók a Gram-negatív baktériumokkal és az antimikrobás szerekre rezisztens baktériumokkal szembeni hatás fokozása céljából.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények egyik előnyös csoportját alkotják a dózisegységek formájában kiszerelt, orálisan adagolható készítmények (például tabletták vagy kapszulák), amelyek dózisegységenként 1 mg - 1 g (előnyösen 100 mg - 1 g) találmány szerinti vegyületet tartalmaznak. A tabletták vagy kapszulák a találmány szerinti vegyületből dózisegységenként célszerűen 50-800 mg-og, különösen előnyösen 100-500 mg-ot tartalmazhatnak.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények másik előnyös csoportját alkotják az intravénásan, szubkután vagy intramuszkulárisan adagolható injekciós készítmények, például a találmány szerinti vegyületet 0,1-50 tömeg/térfogat % (azaz 1-500 mg/ml) koncentrációban tartalmazó injekciós készítmények.

Intravénás, szubkután vagy intramuszkuláris adagolás esetén a találmány szerinti vegyületek napi dózisa például 0,5-20 mg/testtömeg kg lehet, amit napi 1-4 részletben adhatunk be. Más megoldás szerint a találmány szerinti vegyületeket napi

5-20 mg/testtömeg kg-os dózisban adagoljuk. Az intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután kezeléshez szükséges dózist bólusz-injekció formájában is beadhatjuk. Intravénás kezeléshez egy adott időtartamon keresztül folyamatosan bevezetett infúziót is használhatunk. Orális adagoláskor a találmány szerinti vegyületek napi dózisa a fent közöltekhez hasonló lehet; a napi dózist szintén 1-4 részletre elosztva adhatjuk be.

Az intravénásan adagolandó készítmények előnyösen (például a stabilitás növelésére) baktericid, antioxidáns vagy redukáló anyagokat vagy alkalmas komplexképző szereket is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti vegyületek antibakteriális hatóanyagokként használhatók, és in vitro körülmények között a kórokozó baktériumokkal szemben kifejtett hatás értékelésére használt standard Gram-pozitív mikroorganizmusok széles választékával szemben fejtenek ki erős hatást. A találmány szerinti vegyületek előnyös tulajdonsága, hogy Enterococcus-, Pneumococcus-, meticillin-rezisztens Staphylococcus aureus- és koaguláz-negatív Staphylococcus-törzsekkel szemben is hatásosak. A vegyületek antibakteriális hatáserősségét és hatásspektrumát szokásos farmakológiai módszerekkel vizsgálhatjuk.

A találmány szerinti vegyületek antibakteriális hatása szokásos módszerekkel in vivo körülmények között is vizsgálható, amelynek során a vegyületeket orálisan és/vagy intravénásan adjuk be a kísérleti melegvérű emlősöknek.

A következőkben egy in vitro körülmények között végzett standard vizsgálatot és annak eredményeit ismertetjük. Az aktivitást a vegyületek minimális gátló koncentrációjával (MGK) fejeztük ki. A minimális gátló koncentrációt agar-hígítási módszerrel határoztuk meg, 10^4 CFU/folt méretű inokulum felhasználásával. Ebben a vizsgálatban a vegyületek jellemzően 0,01-256 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációban voltak hatásosak.

Staphylococcus törzsek esetén tenyésztőközegként agart használtunk, a vizsgálatot 10^4 CFU/folt inokulummal végeztük, az inkubálás hőmérséklete 37°C , ideje 24

óra volt. A vizsgálatot a meticillin-rezisztencia kifejezésére alkalmas standard körülmények között végeztük.

Streptococcus és Enterococcus törzsek esetén tenyésztőközegként 5 % fibrinmentesített lóvérrel kiegészített agart használtunk (egyes mikroorganizmusok növekedéséhez ugyanis vérre van szükség), a vizsgálatot 10^4 CFU/folt inokulummal végeztük, és a tenyészeteket 5 % szén-dioxidot tartalmazó atmoszférában 48 órán át 37°C -on inkubáltuk. A kényes Gram-negatív mikroorganizmusokat heminnel és NAD-dal kiegészített Mueller-Hinton táptalajon vizsgáltuk, a mikroorganizmusokat aerob körülmények között 24 órán át 37°C -on tenyésztettük, és a vizsgálatokhoz mélyedésként 5×10^4 CFU inokulumot használtunk.

A 44a. példa szerinti vegyületre kapott eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Vizsgált mikroorganizmus	MGK $\mu\text{g/ml}$
Staphylococcus aureus	
- Oxford	0,125
- novobiocin-rezisztens	0,25
- meticillin-rezisztens, kinolon-rezisztens	0,25
Koaguláz-negatív Staphylococcus törzsek	
- meticillin-érzékeny	0,06
- meticillin-rezisztens	0,13
Streptococcus pyogenes C203	0,25
Enterococcus faecalis	0,25
Bacillus subtilis	0,25
Haemophilus influenzae ARC446	2
Moraxella catarrhalis ARC445	2

A következő példákban ismertetendő közbenső termékek és/vagy a referencia-példákban ismertetendő vegyületek egyes képviselői is mutathatnak értékes hatást; oltalmi igényünk ezekre a vegyületekre is kiterjed.

A találmány további részleteit az oltalmi kör korlátozása nélkül a következő példákban ismertetjük. Ha a példákban mást nem közlünk,

(i) az oldószerek lepárlását forgó bepárló készüléken, csökkentett nyomáson végeztük; az elegyek feldolgozása előtt a szilárd maradékokat szűréssel eltávolítottuk;

(ii) a műveleteket szobahőmérsékleten (azaz jellemzően 18-26°C-on) végeztük levegőn, vagy (ha szakember számára ez a célszerű) inert atmoszférában;

(iii) a termékeket oszlopkromatografálással (gyorskromatografálással) tisztítottuk, adszorbensként Merck Kieselgel Art. 9385 típusú szilikagélt használtunk;

(iv) a közölt hozam-adatok csak szemléltetésre szolgálnak, és nem jelentik szükségképpen az elérhető maximumot;

(v) az (I) általános képletű vegyületek szerkezetét rendszerint NMR spektrum és tömegspektrum (MS) alapján azonosítottuk. Az NMR spektrumokat rendszerint DMSO-d₆-ban vettük fel, 300 MHz térerővel üzemelő Varian Gemini 2000 spektrométeren vagy 250 MHz térerővel üzemelő Bruker AM250 spektrométeren. A kémiai eltolódásokat δ skálán adtuk meg ppm egységekben. A gyors atom-bombázásos (FAB) tömegspektrumokat rendszerint Micromass gyártmányú Platform spektrométeren vettük fel, elektroprayben (ESP) futtatva. A tömegspektrumokkal kapcsolatban használt további rövidítések jelentése a következő: EI: elektron-ütközés; CI: kémiai ionizáció.

(vi) A közbenső termékeket rendszerint nem azonosítottuk teljes mértékben; tisztaságukat rendszerint vékonyrétegekromatográfiás elemzés vagy infravörös (IR), MS vagy NMR spektrumanalízis alapján értékeltük.

(vii) A kromatografálással kapcsolatban használt rövidítések jelentése a következő: TLC: vékonyrétegkromatografálás; HPLC: nagynyomású folyadékkromatografálás; MPLC: közepes nyomású folyadékkromatografálás.

(viii) Az oldószer-elegyekkel kapcsolatban közölt arányok és %-os értékek térfogatarányok és térfogat %-ok.

1. példa

(5R)-3-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il)-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

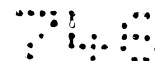
2,44 g (6,5 mmól) (5R)-3-[4-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dekán-8-il)-3-fluor-fenil]-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-on 50 ml dioxánnal készített oldatához 2,98 g (32,3 mmól) norbornadiént adtunk, és az elegyet 20 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az oldószeret eltávolítottuk, és a maradékot 350 ml diklór-metánban oldottuk. Az oldatot háromszor 200 ml vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd a szárítószeret kiszűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot 20 g szilikagéllel töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-2,5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő eluátumfrakciók egyesítésével és bepárlásával 1,5 g cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 404 (MH⁺) [C₁₉H₂₂FN₅O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (CDCl₃): 1,79 (t, 4H), 3,04 (t, 4H), 3,80 (dd, 1H), 3,92 (s, 4H), 4,04 (t, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 6,85 (átlapoló m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,71 (d, 1H).

A közbelső termékeket a következőképpen állítottuk elő (lásd még a WO 95/25106 sz. nemzetközi közétételi irat 3. példáját):

4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-il)-3-fluor-nitrobenzol:

15,53 g (0,098 mól) 3,4-difluor-nitrobenzolt 150 ml acetonitrilben oldottunk, és az oldathoz 31,5 g (0,244 mól) N,N-di-izopropil-etil-amint és 15,36 g (0,107 mól) 1,4-dioxa-8-azaz-spiro[4,5]dekánt adtunk. Az elegyet 18 órán át keverés és visszafolya-



tás közben forraltuk. Lehűlés után az elegyből sárga szilárd anyag vált ki, amit kiszűrünk. Így 16,1 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. A szűrlet betöményítésével további 8,43 g alcím szerinti vegyület különíthető el. MS (ESP): 283 (MH^+) [$C_{13}H_{15}FN_2O_4$ képletre].

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$): 1,86 (t, 4H), 3,41 (t, 4H), 4,00 (s, 4H), 6,91 (t, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H).

5-Amino-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-il)-fluorbenzol:

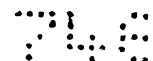
24,48 g (0,087 mól) 4-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-il)-3-fluor-nitrobenzol 500 ml etil-acetáttal készített oldatához 5 g 10 tömeg %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk, és az elegyet a számított mennyiségű hidrogén felvételéig atmoszferikus nyomáson hidrogéneztek. Az elegyet celiten keresztül szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. Rózsaszínű szilárd anyag formájában 19,3 g alcím szerinti vegyületet kaptunk, ami a továbbreagáltatáshoz kellően tiszta volt. MS (ESP): 253 (MH^+) [$C_{13}H_{17}FN_2O_2$ képletre].

NMR spektrum adatai ($DMSO-d_6$): 1,69 (t, 4H), 2,84 (t, 4H), 3,86 (s, 4H), 4,91 (s, 2H), 6,28 (m, 2H), 6,75 (t, 1H).

5-(Etoxi-karbonil-amino)-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-il)-fluorbenzol:

19,26 g (0,076 mól) 5-amino-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-il)-fluorbenzol 75 ml vízmentes piridinnel készített oldatát keverés közben, nitrogén atmoszférában 0°C-ra hűtöttük. Az oldatba 9,08 g (0,084 mól) klórhangyasav-etil-észtert csepegtetünk, és az elegyet 30 percig ugyanezen a hőmérsékleten kevertük. Az elegyhez 300 ml jeges vizet adtunk, és még 1 órán át kevertük. A kivált csapadékot elkülönítettük, vízzel alaposan mostuk, és szárítottuk. 20,5 g alcím szerinti vegyületet kaptunk, ami a továbbreagáltatáshoz elég tiszta volt. MS (ESP): 325 (MH^+) [$C_{16}H_{21}FN_2O_4$ képletre].

NMR spektrum adatai ($DMSO-d_6$): 1,21 (t, 3H), 1,71 (t, 4H), 2,96 (t, 4H), 3,88 (s, 4H), 4,09 (q, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 9,54 (s, 1H).



(5R)-3-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-il)-3-fluor-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on:

22,9 g (0,071 mól) 5-(etoxi-karbonil-amino)-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-il)-fluorbenzolt nitrogén atmoszférában 250 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldotunk. Az oldatot -70°C-ra hűtöttük, és a hőmérsékletet -70°C alatt tartva az oldatba 30 perc alatt 77,6 ml 1 mólos tetrahidrofurános lítium-terc-butoxid oldatot csepegtetünk. Az elegyet 5 percig kevertük, majd 11,19 g (0,077 mól) (R)-glicidil-butirátot adtunk hozzá, és 1 órán át -65°C-on kevertük. Ezután az elegyet 16 óra alatt szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. A kivált csapadékot elkülönítettük, és tetrahidrofuránnal mostuk. 17,8 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 353 (MH⁺) [C₁₇H₂₁FN₂O₅ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,83 (t, 4H), 3,09 (t, 4H), 3,69 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,96 (s, 4H), 4,07 (t, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H).

(5R)-3-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-il)-3-fluor-fenil]-5-(metánszulfonil)-oxi-metil)-oxazolidin-2-on:

4,024 g (11,43 mmól) (5R)-3-[4-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-il)-3-fluor-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on 200 ml diklór-metánnal készített oldatához 1,45 g (14,4 mmól) trietil-amint adtunk, és az elegyet nitrogén atmoszférában 0°C-ra hűtöttük. Az elegybe 1,32 g (11,5 mmól) metánszulfonil-kloridot csepegtettünk, és az elegyet 18 órán át kevertük, miközben szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyet háromszor 75 ml vízzel mostuk, betöményítettük, és a maradékot 90 g szilikagéllel töltött Biotage oszlopon kromatografálva tisztítottuk. Eluálószerként 1 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. 3,09 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 431 (MH⁺) [C₁₈H₂₃FN₂O₇S képletre].



NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 1,82 (t, 4H), 3,03 (s, 3H), 3,08 (t, 4H), 3,84 (dd, 1H), 3,92 (s, 4H), 4,04 (t, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,84 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H).

(5R)-3-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-il)-3-fluor-fenil]-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-on:

3,03 g (7,04 mmól) (5R)-3-[4-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-il)-3-fluor-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-on 50 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához 732 mg (11,3 mmól) nátrium-azidot adtunk, és az elegyet 4 órán át 50°C-on kevertük. Lehűlés után az elegyet 250 ml vízzel mostuk, és háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. 2,44 g alcím szerinti vegyületet kaptunk, ami a továbbreagáltatáshoz elég tiszta volt. MS (ESP): 378 (MH^+) [$C_{17}H_{20}FN_5O_4$ képletre].

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$): 1,73 (t, 4H), 3,02 (t, 4H), 3,66 (dd, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,91 (s, 4H), 4,11 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H).

2. példa

(5R)-3-[4-(4-Oxo-piperidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

1,47 g (3,65 mmól) (5R)-3-[4-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-ont 30 ml jégcet és 30 ml víz elegyében oldottunk, és az oldatot 18 órán át 50°C-on tartottuk. Az oldószert lepároltuk, és a maradékról azeotrop desztillációval 50 ml toluolt pároltunk le. Ezután a maradékot 150 ml etil-acetát és 100 ml víz között megoszlattuk. A szerves fázist kétszer 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 100 ml vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. 894 mg cím szerinti vegyületet kaptunk a továbbreagáltatáshoz elég tiszta állapotban. MS (ESP): 360 (MH^+) [$C_{17}H_{18}FN_5O_3$ képletre].



NMR spektrum adatai (CDCl_3): 2,53 (t, 4H), 3,29 (t, 4H), 3,84 (dd, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,71 (d, 2H), 4,97 (m, 1H), 6,90 (átfedő m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 1H).

3. példa

(5R)-3-[4-(4-Amino-piperidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

838 mg (2,33 mmól) (5R)-3-[4-(4-oxo-piperidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on 25 ml metanollal készített oldatához 1,8 g (23,3 mmól) ammónium-acetátot és 1,03 g (16,3 mmól) nátrium-ciano-bórhidridet adtunk, és az elegyet 16 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet 1 mólos vizes sósavoldattal semlegesítettük, 125 ml vízzel hígítottuk, és ötször 75 ml diklór-metánnal extraháltuk. Az extraktumokat vízmengés magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. 686 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 361 (MH^+) [$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$ képletre].

NMR spektrum adatai ($\text{DMSO}-d_6$): 1,43 (m, 2H), 1,86 (dd, 2H), 2,71 (tm, 4H), 3,29 (m, 1H), 3,90 (dd, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,87 (d, 2H), 5,15 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,21 (d, 1H); NH_2 : kicserélődött, nem észlelhető.

4. példa

(5R)-3-[4-(4-Metánszulfonamido-piperidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

175 mg (0,49 mmól) (5R)-3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on és 10 ml diklór-metán elegyéhez 78 mg (0,78 mmól) trietil-amint és 67 mg (0,58 mmól) metánszulfonil-kloridot adtunk, és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten nitrogén atmoszférában kevertük. Az elegyet szűrtük, és a szűrletet 10 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopra vittük fel. Az oszlopot gradiens szerint növekvő polaritású 0-2,5 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal elu-



áltuk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. 19 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 439 (MH⁺) [C₁₈H₂₃FN₆O₄S képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,66 (m, 2H), 1,98 (dd, 2H), 2,76 (tm, 4H), 3,00 (s, 3H), 3,89 (dd, 1H), 4,12 (dd, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,87 (d, 2H), 5,17 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

5. példa

(5R)-3-[4-(4-/Metoxi-karbonil-amino/-piperidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

151 mg (5R)-3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on és 20 ml diklór-metán elegyéhez 0°C-on 4 ml 5 tömeg %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adtunk. A kapott szuszpenzióhoz erélyes keverés közben 245 mg (2,6 mmól) klórhangyasav-metil-észtert adtunk, és az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A diklór-metánt lepároltuk, és a maradékhoz 15 ml etil-acetátot adtunk. A szerves fázist elválasztottuk, kétszer 15 ml 2 tömeg %-os vizes nátrium-dihidrogén-foszfát oldattal, majd 15 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, és vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk. A szerves fázisból 170 mg cím szerinti vegyületet különítettünk el. MS (ESP): 419 (MH⁺) [C₁₉H₂₃FN₆O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,53 (qm, 2H), 1,82 (dd, 2H), 2,68 (t, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,83 (dd, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,83 (d, 2H), 5,09 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

6. példa

(5R)-3-[4-(4-/Metil-amino/-piperidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

250 mg (0,70 mmól) (5R)-3-[4-(4-oxo-piperidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-ont nitrogén atmoszférában 5 ml vízmentes tetrahidrofuran és 5 ml diklór-metán elegyében oldottunk. Az oldathoz 1 csepp ecetsavat, 31 µl 33 %-

-os metanolos metil-amin oldatot (=0,77 mmól metil-amin) és 222 mg (1,05 mmól) nátrium-acetoxi-bórhidridet adtunk, és az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet 15 ml vízzel és 15 ml diklór-metánnal hígítottuk, és pH-ját trietil-amminnal 9-re állítottuk. A szerves fázist elválasztottuk, kétszer 15 ml vízzel és 15 ml vízes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. 145 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 375 (MH⁺) [C₁₈H₂₃FN₆O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,45 (m, 2H), 1,95 (dd, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,48 (dd, 2H), 2,71 (t, 2H), 3,91 (dd, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,87 (d, 2H), 5,16 (m, 1H), 7,10 (átlapoló m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,22 (d, 1H); NH kicserélődött, CH-N-H₂O alatt, egyik sem észlelhető.

7. példa

(5R)-3-{4-[4-(N-Metil-metánszulfonamido)-piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

Ezt a vegyületet lényegében a 4. példában leírtak szerint állítottuk elő, de 200 mg (0,53 mmól), a 6. példa szerint kapott (5R)-3-{4-[4-(metil-amino)-piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-onból indultunk ki. Kromatografálás után 53 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 453 (MH⁺) [C₁₉H₂₅FN₆O₄S képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,79 (d, 2H), 2,00 (ddd, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,89 (dd, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,77 (d, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

8. példa

(5R)-3-{4-[4-(N-Metil-metoxi-karbonil-amino)-piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása



200 mg (0,53 mmól), a 6. példa szerint kapott (5R)-3-{4-[4-(metil-amino)-piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-ont a 4. példában leírtak szerint reagáltattunk, de metánszulfonil-klorid helyett klórhangyasav-metil-észtert használtunk. Kromatografálás után 131 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 433 (MH⁺) [C₂₀H₂₅FN₆O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,62 (d, 2H), 1,82 (ddd, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 3,32 (d, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,83 (dd, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,81 (d, 2H), 5,10 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

9. példa

(5R)-3-{4-[4-(N-Metil-/2-acetoxi-acetil/-amino)-piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

Ezt a vegyületet 350 mg (0,94 mmól), a 6. példa szerint kapott (5R)-3-{4-[4-(metil-amino)-piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-onból állítottuk elő a 4. példában leírt eljárással, de metánszulfonil-klorid helyett acetoxi-acetil-kloridot használtunk. Kromatografálás után 207 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 475 (MH⁺) [C₂₂H₂₇FN₆O₅ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,75 (d, 2H), 1,87 (dd, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 3,36 (d, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,82 (d, 2H), 5,11 (m, 1H), 7,10 (átlapoló m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,16 (d, 1H).

10. példa

(5R)-3-{4-[4-(N-Metil-/2-hidroxi-acetil/-amino)-piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

186 mg (0,39 mmól) (5R)-3-{4-[4-(N-metil-/2-acetoxi-acetil/-amino)-piperidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on 20 ml metanollal készített oldatához 0,3 g (2,1 mmól) kálium-karbonátot adtunk, és az elegyet 30 percig szoba-

hőmérsékleten kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot 5 g szilikagéllel töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk. Eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. 30 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 433 (MH⁺) [C₂₀H₂₅FN₆O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,73 (d, 2H), 1,93 (ddd, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,45 (d, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,89 (dd, 1H), 4,11 (t, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,79 (d, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

11. példa

(5R)-3-{4-[4-(2S)-(2,3-Dihidroxi-propionil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

278 mg (0,59 mmól) (5R)-3-{4-[4-((4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-karbonil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on 20 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 2 ml 1 mólos vizes sósavoldatot adtunk, és az elegyet 72 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet 30 ml tetrahidrofuránnal hígítottuk, 2 g szilárd kálium-karbonátot adtunk hozzá, 5 percig kevertük, majd szűrtük, és a szűrletet szárazra pároltuk. A maradékot 5 g szilikagéllel töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 5-10 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük, bepároltuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöltük. 89 g cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 435 (MH⁺) [C₁₉H₂₃FN₆O₅ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,91 (szm, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,63 (szm, 4H), 3,82 (dd, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,66 (t, 1H), 4,80 (d, 2H), 4,91 (d, 1H), 5,11 (m, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

A közbenső termékeket a következőképpen állítottuk elő:



(5R)-3-[4-(4-/terc-Butoxi-karbonil/-piperazin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on:

2,52 g (6 mmól) (5R)-3-[4-(4-/terc-butoxi-karbonil/-piperazin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-on (a WO 93/23384 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett vegyület) és 4,2 g (45,6 mmól) norbornadién 50 ml dioxánnal készített oldatát 6 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot 50 ml izopropanolból átkristályosítva tisztítottuk. 2,29 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 447 (MH⁺) [C₂₁H₂₇FN₆O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,40 (s, 9H), 2,81 (t, 4H), 3,45 (t, 4H), 3,83 (dd, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,79 (d, 2H), 5,10 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

(5R)-3-[4-(Piperazin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on:

2,0 g (4,48 mmól) (5R)-3-[4-(4-/terc-butoxi-karbonil/-piperazin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on 20 ml etanollal készített szuszpenziójához 15 ml 3,8 mólos etanolos hidrogén-klorid oldatot adtunk. Az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd az oldatot szárazra pároltuk, és a maradékot csontszén kezelés közben etanolból és dietil-éterből átkristályosítottuk. 0,72 g alcím szerinti vegyületet kaptunk dihidroklorid-sója formájában. MS (ESP): 347 (MH⁺) [C₁₆H₁₉FN₆O₂ képletre].

Mikroanalízis a C₁₆H₁₉FN₆O₂·2HCl képlet alapján:

számított: C: 45,8 %, H: 5,0 %, N: 20,0 %;

talált: C: 46,2 %, H: 5,1 %, N: 18,8 %.

(5R)-3-[4-[4-((4s)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolán-4-karbonil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on:

342 mg (2,25 mmól) (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-karbonsav-lítiumsó és 10 ml diklór-metán elegyét nitrogén atmoszférában, keverés közben 0°C-ra hűtöttük, 321



mg (2,7 mmól) tionil-kloridot adtunk hozzá, és 3 órán át ugyanezen a hőmérsékleten kevertük. Az elegyet szűrtük, a szűrletet szárazra pároltuk, és a maradékot 10 ml diklór-metánban oldottuk. Ezt az oldatot keverés közben 630 mg (1,5 mmól) (5R)-3-[4-(piperazin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-dihidroklorid 30 ml diklór-metánnal készített, 370 mg (4,9 mmól) piridint és 500 mg (4,9 mmól) trietil-amint is tartalmazó szuszpenzióhoz adtuk. Az elegyet 18 órán át kevertük, miközben szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyet 30 ml diklór-metánnal hígítottuk, majd a szerves fázist elválasztottuk, háromszor 30 ml vízzel és 50 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, végül bepároltuk. A maradékot 10 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. 278 mg alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 475 (MH⁺) [C₂₂H₂₇FN₆O₅ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,32 (s, 6H), 2,95 (szm, 4H), 3,63 (m, 4H), 3,86 (dd, 1H), 4,08 (t, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,83 (d, 2H), 4,89 (t, 1H), 5,12 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,17 (d, 1H).

12-16. példa

422 mg (1 mmól) (5R)-3-{4-[4-(2-klór-acetil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-ont és 3 mmól megfelelő amint 10 ml diklór-metán és 1 ml etanol elegyében oldottunk, és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot 10 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk. Eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő eluátumfrakciókat egyesítettük és bepároltuk. A 2. táblázatban felsorolt aminok felhasználásával a 2. táblázatban felsorolt vegyületeket kaptuk.

2. táblázat

A példa száma	Végtermék (a képlet száma)	Amin (a képlet száma)	Hozam (mg)	Megjegyzés
12.	(1)	(2)	289	(1)
13.	(3)	(4)	159	(2)
14.	(5)	(6)	120	(3)
15.	(7)	(8)	245	(4)
16.	(9)	(10)	143	(5)

Megjegyzések a 2. táblázathoz:

(1) MS (ESP): 474 (MH^+) [$C_{22}H_{28}FN_7O_4$ képletre]

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,40 (sz, 4H), 2,90 (sz, 2H), 2,96 (sz, 2H), 3,19 (sz, 2H), 3,56 (sz, 6H), 3,65 (sz, 2H), 3,84 (dd, 1H), 4,20 (t, 1H), 4,83 (d, 2H), 5,12 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,17 (d, 1H).

(2) A kromatografálás után kapott termék mintáját minimális mennyiségű etanolban oldottuk, az oldathoz 1 ml 3,8 mólos etanolos hidrogén-klorid oldatot adtunk, majd a hidroklorid-sót fölöslegben vett dietil-éterrel kicsaptuk. MS (ESP): 462 (MH^+) [$C_{21}H_{28}FN_7O_4$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,99 (szm, 4H), 3,19 (szm, 1H), 3,28 (szm, 1H), 3,49 (sz, 2H), 3,64 (sz, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,85 (dd, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,81 (d, 2H), 5,11 (m, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 9,58 (sz, 1H); OH oldószer alatt, nem látható; +1H a HCl-só esetén.

(3) Szobahőmérsékleten, etanolos közegben csak kismértékű reakció zajlott le. Ezért az oldószert 10 ml izopropanolra cseréltük, és az elegyet 18 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A kromatografálás után kapott termék mintáját minimális mennyiségű etanolban oldottuk, az oldathoz 1 ml 3,8 mólos etanolos hidrogén-klorid

oldatot adtunk, majd a hidroklorid-sót fölöslegben vett dietil-éterrel kicsaptuk. MS (ESP): 489 (MH⁺) [C₂₂H₂₉FN₈O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,83 (s, 3H), 2,97 (sz, 6H), 3,33 (szm, 2H), 3,51 (sz, 2H), 3,64 (sz, 2H), 3,85 (dd, 1H), 4,10 (szt, 2H), 4,18 (t, 1H), 4,81 (d, 2H), 5,11 (m, 1H), 7,050 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,27 (szt, 1H), 9,07 (sz, 2H), +1H a HCL-só esetén.

(4) A kromatografálás után kapott termék mintáját minimális mennyiségű etanolban oldottuk, az oldathoz 1 ml 3,8 mólos etanolos hidrogén-klorid oldatot adtunk, majd a hidroklorid-sót fölöslegben vett dietil-éterrel kicsaptuk. MS (ESP): 476 (MH⁺) [C₂₂H₃₀FN₇O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,87 (d, 3H), 2,99 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,42 (m, oldószerrel átlapol, kb. 1H), 3,52 (sz, 2H), 3,69 (átlapoló t és sz, 4H), 3,86 (dd, 1H), 4,20 (t, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,84 (d, 2H), 5,13 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 9,78 (sz, 1H), +1H HCl-só esetén.

(5) A kromatografálás után kapott termék mintáját minimális mennyiségű etanolban oldottuk, az oldathoz 1 ml 3,8 mólos etanolos hidrogén-klorid oldatot adtunk, majd fölöslegben vett dietil-éterrel kicsaptuk a hidroklorid-sót. MS (ESP): 462 (MH⁺) [C₂₁H₂₈FN₇O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,72 (t, 2H), 2,93 (t, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,54 (sz, 2H), 3,63 (sz, 2H), 3,84 (dd, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,80 (d, 2H), 5,11 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,16 (d, 1H); NH oldószer alatt, nem észlelhető.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(5R)-3-{4-[4-(2-Klór-acetil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on:

4,19 g (10 mmól) (5R)-3-[4-(piperazin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-me-

til)-oxazolidin-2-on-dihidrokloridot nitrogén atmoszférában 100 ml vízmentes diklór-metánban szuszpendáltunk, és a szuszpenzióhoz 3,03 g (30 mmól) trietil-amint adtunk. A kapott oldatot 4°C-ra hűtöttük, 1,14 g (10 mmól) klóracetil-kloridot adtunk hozzá, és az elegyet 15 percig kevertük. Az elegyet 20 ml végtérfogatra bepároltuk, és a kapott oldatot szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként 30 ml diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük, 50 ml vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. 2,86 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 423 (MH⁺) [C₁₈H₂₀ClFN₆O₃ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,93 (sz, 2H), 2,98 (sz, 2H), 3,60 (sz, 4H), 3,84 (dd, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,81 (d, 2H), 5,11 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,16 (d, 1H).

17. példa

(5R)-3-{4-[(3R)-3-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

695 mg (1,65 mmól) (5R)-3-{4-[(3R)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-on 30 ml dioxánnal készített oldatához 760 mg (8,25 mmól) norbornadiént adtunk, és az elegyet 6 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az oldószeret lepároltuk, a maradékot minimális mennyiségű diklór-metánban oldottuk, és az oldatot 20 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk. Eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-2,5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. 544 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 447 (MH⁺) [C₂₁H₂₇FN₆O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (CDCl₃): 1,44 (s, 9H), 1,86 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 3,22 (d, 1H), 3,31 (t, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 4,04 (t, 1H), 4,28 (sz, 1H), 4,74 (m, 3H), 5,01 (m, 1H), 6,58 (t, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).



A kiindulási anyagot a következő lépéssorozattal állítottuk elő:

3-Fluor-4-[(3R)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-nitrobenzol:

16,03 g (0,101 mmól) 3,4-difluor-nitrobenzol 300 ml acetonitrillel készített oldatához 32,63 g (0,253 mól) N,N-di-izopropil-etil-amint és 20,65 g (0,111 mól) (3R)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidint adtunk. Az elegyet 18 órán át keverés és visszafolyatás közben forraltuk. Az oldószert lepároltuk, és a maradékhoz 300 ml etil-acetátot és 200 ml vizet adtunk. A szerves fázist 150 ml vízzel, majd kétszer 150 ml 10 tömeg %-os vizes citromsav oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, végül bepároltuk. Sárga szilárd anyagként 32,7 g alcím szerinti vegyületet kaptunk, ami a továbbreagáltatáshoz elég tiszta volt. MS (ESP): 326 (MH⁺) [C₁₅H₂₀FN₃O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (CDCl₃): 1,43 (s, 9H), 1,85 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,44 (dt, 1H), 3,65 (átlapoló m, 2H), 3,84 (dm, 1H), 4,34 (szm, 1H), 4,69 (sz, 1H), 6,53 (t, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H).

5-Amino-2-[(3R)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-fluorbenzol:

32,7 g (0,101 mól) 3-fluor-4-[(3R)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-nitrobenzol 500 ml etil-acetáttal készített oldatához 7,5 g 10 tömeg %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk, és az elegyet atmoszferikus nyomáson a számított mennyiségű hidrogén felvételéig hidrogénezük. Az elegyet celiten keresztül szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. Vörös gumi formájában 29,85 g alcím szerinti vegyületet kaptunk, ami a továbbreagáltatáshoz elég tiszta volt. MS (ESP): 296 (MH⁺) [C₁₅H₂₂FN₃O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (CDCl₃): 1,44 (s, 9H), 1,82 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,43 (sz, 2H), 4,27 (szm, 1H), 4,82 (sz, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,57 (t, 1H).

5-(Etoxi-karbonil-amino)-2-[(3R)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-fluorbenzol:

27,33 g (0,093 mól) 5-amino-2-[(3R)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1



-il]-fluorbenzol 150 ml vízmentes piridinnel készített oldatát nitrogén atmoszférában, keverés közben 0°C-ra hűtöttük. Az elegybe 11,01 g (0,102 mól) klórhagyasav-etil-észtert csepegtettünk, és az elegyet 30 percig ugyanezen a hőmérsékleten kevertük. Az elegyhez 250 ml jeges vizet adtunk, és a keverést még 1 órán át folytattuk. A kivált csapadékot kiszűrtük, vízzel alaposan mostuk, majd szárítottuk. 33,6 g alcím szerinti vegyületet kaptunk, ami a továbbreagáltatáshoz elég tiszta volt. MS (ESP): 368 (MH⁺) [C₁₈H₂₆FN₃O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,21 (t, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 4,02 (sz, 1H), 4,05 (q, 2H), 6,62 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 9,38 (sz, 1H).

(5R)-3-{3-Fluor-4-[(3R)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on:

33,6 g (0,092 mól) 5-(etoxi-karbonil-amino)-2-[(3R)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-fluorbenzolt nitrogén atmoszférában 300 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldottunk, az oldatot -70°C-ra hűtöttük, és az oldatba a hőmérsékletet -65°C alatti értéken tartva 30 perc alatt 100,7 ml 1 mólos tetrahidrofurános lítium-terc-butoxid oldatot csepegtettünk. Az elegyet még 5 percig kevertük, majd 14,52 g (0,101 mól) (R)-glicidil-butirátot adtunk hozzá, és 1 órán át -65°C-on kevertük. Ezután az elegyet 16 óra alatt szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyhez 50 ml metanolt adtunk, 1 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd a kivált csapadékot elkülönítettük és tetrahidrofuránnal alaposan mostuk. 21,8 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 396 (MH⁺) [C₁₉H₂₆FN₃O₅ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,36 (s, 9H), 1,80 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,26 (t, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,98 (t, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 5,15 (t, 1H), 6,70 (t, 1H), 7,09 (átlapoló dd és sz, 2H), 7,39 (dd, 1H).



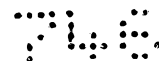
(5R)-3-{4-[(3R)-3-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-on:

3,99 g (10,1 mmól) (5R)-3-{4-[(3R)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on 50 ml diklór-metánnal készített szuszpenziójához 1,53 g (15,2 mmól) trietil-amint adtunk, majd az elegyet nitrogén atmoszférában 0°C-ra hűtöttük. Az elegybe 1,39 g (12,12 mmól) metánszulfonil-kloridot csepegtettünk, és az elegyet 18 órán át kevertük, miközben szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. A kivált hidrokloridot kiszűrtük, a szűrletet 75 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és háromszor 75 ml vízzel mostuk, betöményítettük, majd 90 g szilikagéllal töltött Biotage oszlopon kromatografálva tisztítottuk. Eluálószerként diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. 1,25 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 474 (MH⁺) [C₂₀H₂₈FN₃O₇S képletre].

NMR spektrum adatai (CDCl₃): 1,37 (s, 9H), 1,82 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,17 (d, 1H), 3,26 (t, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 4,03 (t, 1H), 4,24 (sz, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,72 (sz, 1H), 4,83 (m, 1H), 6,57 (t, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H).

(5R)-3-{4-[(3R)-3-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-on:

1,25 g (2,64 mmól) (5R)-3-{4-[(3R)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-on 20 ml N,N-dimetil-formammiddal készített oldatához 275 mg (4,23 mmól) nátrium-azidot adtunk, és az elegyet 5 órán át 50°C-on kevertük. Lehűlés után az elegyet 100 ml vízzel hígítottuk, és háromszor 75 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A kapott sárga szilárd anyagot izopropanolból átkristályosítottuk. 715 mg alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 421 (MH⁺) [C₁₉H₂₅FN₆O₄ képletre].



NMR spektrum adatai (CDCl₃): 1,37 (s, 9H), 1,82 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,25 (t, 1H), 3,51 (átlapoló dd és m, 3H), 3,61 (dd, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 4,25 (sz, 1H), 4,78 (m, 2H), 6,57 (t, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H).

18. példa

(5R)-3-[4-((3R)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

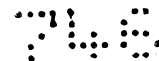
532 mg (1,2 mmól) (5R)-3-{4-[(3R)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on 10 ml diklór-metánnal készített oldatához 2 ml 3,8 mólos etanolos hidrogén-klorid oldatot adtunk. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd a kivált 230 mg szilárd anyagot (ami a cím szerinti vegyület hidrokloridja) kiszűrtük. A szűrletből dietil-éteres hígítással további 218 mg hidroklorid-sót választottunk le. MS (ESP): 347 (MH⁺) [C₁₆H₁₉FN₆O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,03 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,82 (átlapoló m, 2H), 4,17 (t, 1H), 4,81 (d, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,74 (H₂O-zel átlapoló t, kb. 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,43 (sz, kb. 2H).

19. példa

(5R)-3-{4-[(3R)-3-(Metoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

200 mg (0,5 mmól) (5R)-3-[4-((3R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidroklorid és 20 ml diklór-metán elegyét 0°C-ra hűtöttük, és az elegyhez 5 ml 5 tömeg %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adtunk. A kapott szuszpenziót erélyesen kevertük, 245 mg (2,6 mmól) klórhangyasav-metil-észtert adtunk hozzá, és még 3 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A szerves fázist elválasztottuk, kétszer 10 ml 2 tömeg %-os vizes nátrium-dihidrogén-foszfát oldattal, majd 10 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, és magnézium-



-szulfát fölött szárítottuk. A szerves fázisból 143 mg cím szerinti vegyületet különítettünk el. MS (ESP): 405 (MH^+) [$C_{18}H_{21}FN_6O_4$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 1,82 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), m 3,13 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,53 (átlapoló s és m, 4H), 3,81 (dd, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,80 (d, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,69 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,42 (sz, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

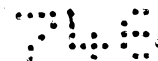
20. példa

(5R)-3-{4-[(3R)-3-((4S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il-metoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítás

400 mg (1,05 mmól) (5R)-3-[4-((3R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidroklorid 10 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához 176 mg (1,36 mmól) di-izopropil-etil-amin és 429 mg (1,44 mmól) (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-metil-4-nitro-fenil-karbonát 5 ml diklór-metánnal készített oldatát adtuk. Az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten erélyesen kevertük, miközben az elegyhez még kétszer 137 mg (1,06 mmól) di-izopropil-etil-amint adtunk. Az oldószert lepároltuk, a maradékot 20 ml etil-acetátban oldottuk, az oldatot háromszor 20 ml vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, végül az oldószert lepároltuk. A maradékot 10 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. 273 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 505 (MH^+) [$C_{23}H_{29}FN_6O_6$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 1,25 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,63 (t, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,95-4,25 (átlapoló m, 6H), 4,79 (d, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,69 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,57 (sz, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

A felhasznált reagenst a következőképpen állítottuk elő:



(4S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il-metil-4-nitro-fenil-karbonát:

362 mg (2,74 mmól) (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-metanol 9 ml piridinnel készített oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben, részletekben 552 mg (2,74 mmól) klórhangyasav-4-nitro-fenil-észtert adtunk. 6 óra elteltével az oldószert lepároltuk, és a maradékot 15 ml etil-acetátban oldottuk. Az oldatot 15 ml vízzel, 15 ml vizes nátrium-karbonát oldattal és 15 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd az oldószert lepároltuk. Olaj formájában 858 mg alcím szerinti vegyületet kaptunk, ami a továbbreagáltatáshoz elég tiszta volt. MS (ESP): 298 (MH⁺) [C₁₃H₁₅NO₇ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,28 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 3,74 (dd, 1H), 4,05 (t, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,25 (dd, 2H), 7,54 (d, 2H), 8,29 (d, 2H).

21. példa

(5R)-3-{4-[(3R)-3-((2S)-2,3-Dihidroxi-poropil-oxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítás

240 mg (0,48 mmól) (5R)-3-{4-[(3R)-3-((4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-met-oxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on és 5 ml tetrahidrofuran elegyéhez 2 ml 2 mólos vizes sósavoldatot adtunk, és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet szilárd kálium-karbonáttal semlegesítettük, szűrtük, és a szűrletet szárazra pároltuk. A maradékot 10 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-10 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. 170 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 465 (MH⁺) [C₂₀H₂₅FN₆O₆ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,83 (hextett, 1H), 2,10 (hextett, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,33 (t, 2H), 3,50 (t, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,54 (t, 1H), 4,73 (d, 1H),

4,80 (d, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,69 (t, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

22. példa

(5R)-3-{4-[(3R)-3-(2-Metoxi-etoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

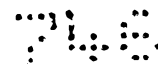
10 ml diklór-metánban 0°C-on, keverés közben 200 mg (0,52 mmól) (5R)-3-[4-((3R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidrokloridot szuszpendáltunk, és a szuszpenzióhoz 5 ml nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adtunk. Ezután az elegyhez 340 mg (2,46 mmól) klórhangyasav-2-metoxi-etil-észtert adtunk, és az elegyet 4 órán át kevertük, miközben szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. A szerves fázist elválasztottuk, kétszer 15 ml 2 tömeg %-os vizes nátrium-dihidrogén-foszfát oldattal és 15 ml vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. 183 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 449 (MH⁺) [C₂₀H₂₅FN₆O₅ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,82 (hextett, 1H), 2,10 (hextett, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,36 (t, 1H), 3,48 (m, 4H), 3,79 (dd, 1H), 4,05 (m, 3H), 4,16 (t, 1H), 4,79 (d, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,69 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

23. példa

(5R)-3-{4-[(3R)-3-(2-Hidroxi-etoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

A cím szerinti vegyületet terminális hidroxilcsoportjánál megkötve hordozó 200 mg (névlegesen 0,118 mmól vegyületnek megfelelő mennyiségű) gyantát 30 percig 2 ml diklór-metánban duzzasztottuk. Az oldószer fölöslegét lecsurgattuk, a gyantához 1 ml 1 %-os diklór-metános trifluor-ecetsav oldatot adtunk, és az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A gyantát ötször 5 ml diklór-metánnal mostuk, majd a mosófolyadékokat egyesítettük és betöményítettük. A kapott gumyszerű anyagról azeo-



trop desztillációval 20 ml izohexán/diklór-metán elegyet pároltunk le. 40 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 435 (MH^+) [$C_{19}H_{23}FN_6O_5$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 1,85 (hextett, 1H), 2,10 (hextett, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,28 (dd, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,17 (t, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,81 (d, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,69 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 1 x OH (kicserélődött, nem látható).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

250 mg, grammonként 0,59 mmól (összesen tehát 0,148 mmól) 2-hidroxi-etoxi-2'-klór-tritil- funkciós csoportot hordozó polisztirol gyantát (gyártja: Novabiochem) bázissal mosott 3 ml diklór-metánban 30 percig duzzasztottunk, majd a diklór-metán fölöslegét lecsurgattuk. A gyantához 149 mg (0,738 mmól) klórhangyasav-4-nitro-fenil-észter és 175 mg (2,22 mmól) piridin bázissal mosott diklór-metánnal készített oldatát adtuk, és az elegyet enyhe rázatás közben 18 órán át szobahőmérsékleten tartottuk. Az oldószert lecsurgattuk, a gyantát több lépésben diklór-metánnal, majd dietil-éterrel mostuk, végül exszikkátorban szárítottuk.

IR spektrum jellemző sávjai: 1768, 1596, 1264 cm^{-1} .

200 mg (névlegesen 0,118 mmól reagensnek megfelelő mennyiségű) fenti gyantát 30 percig 3 ml N,N-dimetil-acetamidban duzzasztottunk. Az oldószert lecsurgattuk, és a gyantához 226 mg (0,59 mmól) (5R)-3-[5-((3R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidroklorid és 228 mg (1,77 mmól) di-izopropil-etil-amin 3 ml N,N-dimetil-acetamiddal előre elkészített oldatát adtuk. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten enyhén ráztuk. Ezután az oldószert lecsurgattuk, a gyantát háromszor 4 ml N,N-dimetil-acetamiddal, majd háromszor 4 ml diklór-metánnal mostuk, végül exszikkátorban szárítottuk.

IR spektrum jellemző sávjai: 3409, 1758, 1725 (célvegyület) cm^{-1} .

24. példa

(5R)-3-{4-[(3S)-3-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

Ezt a vegyületet lényegében a 17. példában leírtakkal azonos módon állítottuk elő 3,2 g (7,61 mmól) (5R)-3-{4-[(3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-onból kiindulva. A terméket 60 g szilikagéllal töltött Biotage oszlopon kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-7 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. 1,66 g cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 447 (MH⁺) [C₂₁H₂₇FN₆O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,39 (s, 9H), 1,84 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,27 (t, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,83 (dd, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,82 (d, 2H), 5,11 (m, 1H), 6,71 (t, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,13 (sz, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,16 (d, 1H).

A kiindulási anyagot a következő lépéssorozattal állítottuk elő:

3-Fluor-4-[(3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-nitrobenzol:

A 17. példában a megfelelő vegyület előállításánál leírtak szerint jártunk el, de 20 g (0,108 mól) (3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidinből indultunk ki. Sárga szilárd anyagként 33,5 g alcím szerinti vegyületet kaptunk, ami a továbbreagáltatás-hoz elég tiszta volt. MS (ESP): 326 (MH⁺) [C₁₅H₂₀FN₃O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,36 (s, 9H), 1,87 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,62 (tm, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 6,72 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,88 (átlapoló m, 2H).

5-Amino-2-[(3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-fluorbenzol:

A 17. példában a megfelelő vegyület előállításánál leírtak szerint jártunk el, de 33,5 g (0,103 mól) 3-fluor-4-[(3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-nitro-



benzoltól indultunk ki. Olaj formájában kb. 30 g alcím szerinti vegyületet kaptunk, ami a továbbreagáltatáshoz elég tiszta volt. MS (ESP): 296 (MH^+) [$C_{15}H_{22}FN_3O_2$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 1,35 (s, 9H), 1,71 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,26 (H_2O -zel átlapoló m, kb. 1H), 3,97 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 6,25 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,51 (t, 1H), 7,03 (d, 1H).

5-(Etoxi-karbonil-amino)-2-[(3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-fluorbenzol:

A 17. példában a megfelelő vegyület előállításánál leírtak szerint jártunk el, de 30,4 g (0,103 mól) 5-amino-2-[(3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-fluorbenzoltól indultunk ki. A kicsapás után kapott nyers terméket tisztítás céljából 500 ml toluolban oldottuk, az oldatot a termékkiválás megkezdődéséig azeotrop desztillációnak vetettük alá, majd lehűtöttük, és 500 ml izohexán beadagolásával teljessé tettük a termékkiválást. A kapott anyagot leszűrtük. 35,3 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 368 (MH^+) [$C_{18}H_{26}FN_3O_4$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 1,21 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,77 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,30 (H_2O -zel átlapoló m, 1H), 3,42 (m, 1H), 4,02 (sz, 1H), 4,08 (q, 2H), 6,63 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,08 (sz, 1H), 7,22 (d, 1H), 9,38 (s, 1H).

(5R)-3-[3-Fluor-4-[(3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on:

35,2 g (0,096 mól) 5-(etoxi-karbonil-amino)-2-[(3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-fluorbenzolt nitrogén atmoszférában 400 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldottunk, az oldatot $-70^\circ C$ -ra hűtöttük, és az oldatba 20 perc alatt 9,3 g (123 mmól) terc-butanoltól, 70 ml vízmentes tetrahidrofuranból és 66 ml 1,6 mólos hexános n-butillítium-oldatból készített lítium-terc-butoxid oldatot csepegtettünk. 20 perces keverés után az elegyhez 10 perc alatt 15,2 g (0,102 mól) (R)-glicidil-butirát 20 ml tetrahidrofuranal készített oldatát adtuk, és az elegyet 16 óra alatt szobahőmérsék-



letre hagytuk melegedni. Ezután az elegyhez 10 ml metanolt adtunk, 10 percig szobahőmérsékleten kevertük, majd 250 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat és 500 ml etil-acetát keverékét adtuk hozzá. A kivált csapadékot elkülönítettük, és etil-acetáttal és vízzel alaposan mostuk. 19,5 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. A szűrletből elválasztottuk a szerves fázist, amit vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottunk, majd bepároltuk. A maradékhoz 100 ml etil-acetátot adtunk, az elegyet rövid ideig visszafolyatás közben forraltuk, majd lehűtöttük és szűrtük. További 16,6 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 396 (MH⁺) [C₁₉H₂₆FN₃O₅ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,37 (s, 9H), 1,79 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,24 (H₂O-zel átlapoló m, kb. 1H), 3,36 (m, 1H), 3,48 (tm, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,99 (t, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,71 (t, 1h), 7,08 (átlapoló dd és sz, 2H), 7,39 (dd, 1H).

(5R)-3-{4-[(3S)-3-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-on:

3,04 g (7,7 mmól) (5R)-3-{4-[(3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on 25 ml diklór-metán és 20 ml piridin elegyével készített szuszpenzióját nitrogén atmoszférában 0°C-ra hűtöttük, és a szuszpenzióhoz 1,15 g (11,4 mmól) trietil-amint adtunk. Ezután az elegybe 1,04 g (9,1 mmól) metánszulfonil-klorid 5 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtettük, és az elegyet 45 percig ugyanezen a hőmérsékleten kevertük. Az elegyet szárazra pároltuk. A maradékaot 70 ml etil-acetátban oldottuk, az oldatot 70 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, kétszer 70 ml vízzel, majd vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, végül bepároltuk. A maradék-ról azeotrop desztillációval 20 ml toluolt pároltunk le. 3,64 g alcím szerinti vegyületet kaptunk, ami a továbbreagáltatáshoz elég tiszta volt. MS (ESP): 474 (MH⁺) [C₂₀H₂₈FN₃O₇S képletre].



NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 1,37 (s, 9H), 1,81 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,49 (tm, 1H), 3,76 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,11 (t, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,96 (m, 1H), 6,72 (t, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H).

(5R)-3-{4-[(3S)-3-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-on:

3,6 g (7,61 mmól) (5R)-3-{4-[(3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-on 40 ml N,N-dimetil-formamid-dal készített oldatához 0,99 g (15,2 mmól) nátrium-azidot adtunk, és az elegyet 3,5 órára 80°C-on kevertük. Lehűlés után az elegyet 400 ml vízzel hígítottuk, és 400 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, kétszer 400 ml vízzel és 200 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött száritottuk, majd bepároltuk. 3,2 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 421 (MH^+) [$C_{19}H_{25}FN_6O_4$ képletre].

25. példa

(5R)-3-{4-[(3S)-3-Amino-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

1,55 g (3,47 mmól) (5R)-3-{4-[(3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on 8 ml diklór-metánnal készített oldatához 40 ml 3,8 mólos etanos hidrogén-klorid oldatot adtunk. Az elegyet 2 órára szobahőmérsékleten kevertük, majd szárazra pároltuk. 1,64 g cím szerinti vegyületet kaptunk hidroklorid formájában, ami nem igényelt tisztítást. MS (ESP): 347 (MH^+) [$C_{16}H_{19}FN_6O_2$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,00 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,24 (dd, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,82 (átlapoló m, 2H), 4,17 (t, 1H), 4,81 (d, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,36 (sz, kb. 2H).

26. példa(5R)-3-[4-((3S)-3-Acetamido-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

A 19. példában leírtak szerint jártunk el, de 250 mg (0,65 mmól) (5R)-3-[4-((3S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidrokloridból indultunk ki, és klórhangyasav-metil-észter helyett ecetsav-anhidridet használtunk. 150 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 405 (MH⁺) [C₁₈H₂₁FN₆O₃ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,87 (átlapoló s és m, 4H), 2,16 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,33 (dd, 1H), 3,46 (t, 1H), 3,56 (tm, 1H), 3,88 (dd, 1H), 4,24 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,88 (d, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,23 (d, 1H).

27. példa(5R)-3-[4-[(3S)-3-(Metoxi-karbonil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

A 19. példában leírtak szerint jártunk el, de 250 mg (0,65 mmól) (5R)-3-[4-((3S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidrokloridból indultunk ki. 192 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 405 (MH⁺) [C₁₈H₂₁FN₆O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,82 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,31 (H₂O-zel átlapoló m, kb. 2H), 3,51 (átlapoló s és m, 4H), 3,81 (dd, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,17 (t, 1H), 4,80 (d, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,71 (t, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

28. példa(5R)-3-[4-[(3S)-3-Metánszulfonamido-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

250 mg (0,65 mmól) (5R)-3-[4-((3S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil]-5



-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidroklorid 20 ml diklór-metánnal készített oldatához 0°C-on 10 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adtunk. A kapott szuszpenzióhoz erélyes keverés közben 290 mg (2,5 mmól) metánszulfonil-kloridot adtunk, és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Ezután az elegyhez 10 ml diklór-metánt adtunk. A szerves fázist elválasztottuk, és 30 ml izohexánnal hígítottuk. A csapadékot kiszűrtük, 2 %-os vizes nátrium-dihidrogén-foszfát oldattal eldörzsöltük, és 2 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk. Eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-8 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. 28 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 425 (MH⁺) [C₁₇H₂₁FN₆O₄S képletre]

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,84 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,34 (H₂O-zel átlapoló m, kb. 2H), 3,54 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,71 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

29. példa

(5R)-3-[4-(imidazol-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

755 mg (1,35 mmól) (5R)-3-[4-(imidazol-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-on (a WO 96/23788 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertett vegyület) 40 ml dioxánnal készített oldatához 1,15 g (12,5 mmól) norbornadiént adtunk, és az elegyet 16 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az oldószert lepároltuk, a maradékot minimális mennyiségű diklór-metánban oldottuk, és 20 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk. Eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-10 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. 660 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 329 (MH⁺) [C₁₅H₁₃FN₆O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 3,95 (dd, 1H), 4,29 (t, 1H), 4,85 (d, 2H), 5,16 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,54 (átlapoló m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,18 (d, 1H).

30. példa

(5R)-3-[4-(imidazol-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(1-pirazolil-metil)-oxazolidin-2-on előállítás

32 mg nátrium-hidrid (60 tömeg %-os olajos diszperzió, 0,8 mmól) és 2 ml N,N-dimetil-formamid elegyéhez keverés közben, nitrogén atmoszférában 68 mg (1 mmól) pirazolt adtunk, és az elegyet még 10 percig kevertük. 142 mg (0,4 mmól) (5R)-3-[4-(imidazol-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-ont (a WO 96/23788 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett vegyület) 1 ml N,N-dimetil-formamidban oldottunk, az oldatot hozzáadtuk az elegyhez, és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet 30 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal hígítottuk, és 50 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot kétszer 30 ml vízzel és 25 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és bepároltuk. A maradékot minimális mennyiségű diklór-metánban oldva 10 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografáltuk, eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-15 % izopropanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő eluátumfrakciókat egyesítettük és bepároltuk. A kapott maradékot a gyűrűfelnylásos melléktermékek eltávolítása céljából 5 ml diklór-metánban oldottuk, az oldathoz 500 mg PS-Izocianát gyantát (gyártja: Argonaut Technologies) adtunk, az elegyet 18 órán át kevertük, majd szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. 34 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 328 (MH⁺) [C₁₆H₁₄FN₅O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 3,89 (dd, 1H), 4,17 (t, 1H), 4,46 (d, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,21 (t, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,00 (m, 1H).

31. példa

(5R)-3-[4-(imidazol-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(tetrazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on és (5R)-3-[4-(imidazol-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

249 mg (0,7 mmól) (5R)-3-[4-(imidazol-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-on (a WO 96/23788 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett vegyület) 2 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához 123 mg (1,75 mmól) 1H-tetrazolt és 241 mg (1,75 mmól) kálium-karbonátot adtunk, és az elegyet 3 órán át 95°C-on tartottuk. Lehűlés után az elegyet 30 ml vízzel hígítottuk, és 50 ml etil-acétáttal extraháltuk. Az extraktumot kétszer 30 ml vízzel, majd 25 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és bepároltuk. A maradékot minimális mennyiségű diklór-metánban oldva 10 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografáltuk, eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-10 % izopropanolt tartalmazó diklór-metánt, majd 0-20 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. Elsőként eluálódó termékként 80 mg 2-tetrazolil-izomert kaptunk. MS (ESP): 330 (MH⁺) [C₁₄H₁₂FN₇O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 3,96 (dd, 1H), 4,34 (t, 1H), 5,26 (átlapoló m, 3H), 7,12 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,66 (átlapoló t és dd, 2H), 8,00 (m, 1H), 9,05 (s, 1H).

Másodikként eluálódó termékként 51 mg 1-tetrazolil-izomert kaptunk. MS (ESP): 330 (MH⁺) [C₁₄H₁₂FN₇O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 3,98 (dd, 1H), 4,31 (t, 1H), 4,95 (m, 2H), 5,21 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,67 (átlapoló t és dd, 2H), 8,01 (m, 1H), 9,49 (s, 1H).

32. példa

(5R)-3-{4-[4-(Hidroxi-metil)-imidazol-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(tetrazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on és (5R)-3-{4-[4-(hidroxi-metil)-imidazol-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

5 ml vízmentes tetrahidrofuránban nitrogén atmoszférában, keverés és jeges hűtés közben 421 mg (1 mmól) (5R)-3-{4-[4-(terc-butyl-dimetil-szilil-oxi-metil)-imidazol-1-il]-3-fluor-fenil}-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-ont (a WO 97/31917 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett vegyület), 105 mg (1,5 mmól) 1H-tetrazolt és 393 mg (1,5 mmól) trifenil-foszfint oldottunk. Az oldatba 303 mg (1,5 mmól) azodikarbonsav-di-izopropil-észtert csepegtettünk, és az elegyet 2 órán át kevertük, miközben szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyet 0°C-ra hűtöttük, 5 ml trifluor-ecetsavat adtunk hozzá, és 30 percig szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet 100 ml etil-acetáttal hígítottuk, és 100 ml 1 mólos vizes sósavoldattal extraháltuk. A savas extraktumot 100 ml etil-acetáttal mostuk, majd tömény vizes ammónia oldattal meglúgosítottuk, és diklór-metánnal extraháltuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölözt szárítottuk, bepároltuk, és a maradékot 10 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk. Eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-10 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük. 105 mg kevésbé poláris tetrazol-2-il-izomert kaptunk. MS (ESP): 360 (MH⁺) [C₁₅H₁₄FN₇O₃ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 3,96 (dd, 1H), 4,32 (t, 1H), 4,39 (d, 2H), 4,96 (t, 1H), 5,16 (dd, 1H), 5,25 (dd, 1H), 5,31 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 9,02 (s, 1H).

A vizes ammóniás anyalúgokat éjszakán át 4°C-on tartottuk. Kristályos anyag formájában 6 mg tetrazol-1-il-vegyület (polárisabb izomer) vált ki. MS (ESP): 360 (MH⁺) [C₁₄H₁₂FN₇O₃ képletre].

33. példa

(5R)-3-[4-(2-Metil-imidazol-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(tetrazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on és (5R)-3-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

A 17. példában leírtak szerint jártunk el, de 582 mg (2 mmól) (5R)-3-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-onból indultunk ki. A savas extraktumból elkülönített nyers termékelegyet 20 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-20 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. Az elsőként eluálódott anyagot tartalmazó frakciókat egyesítettük. 105 mg tetrazol-2-il-izomert (kevésbé poláris izomer) kaptunk. MS (ESP): 344 (MH⁺) [C₁₅H₁₄FN₇O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,14 (s, 3H), 3,97 (dd, 1H), 4,34 (t, 1H), 5,16 (dd, 1H), 5,26 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 9,02 (s, 1H).

Másodikként eluálódó termékként 210 mg tetrazol-1-il-izomert kaptunk. MS (ESP): 344 (MH⁺) [C₁₅H₁₄FN₇O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,13 (s, 3H), 3,97 (dd, 1H), 4,31 (t, 1H), 4,94 (d, 2H), 5,21 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 9,47 (s, 1H).

A kiindulási anyagot a következő lépéssorozattal állítottuk elő:

3-Fluor-4-(2-metil-imidazol-1-il)-nitrobenzol:

9,02 g (0,11 mól) 2-metil-imidazol és 32,2 g (0,25 mól) N,N-di-izopropil-etil-amin 160 ml acetonitrillel készített oldatához 15,9 g (0,1 mól) 3,4-difluor-nitrobenzolt adtunk. Az elegyet 24 órán át nitrogén atmoszférában keverés és visszafolytatás közben forraltuk. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot 300 ml etil-acetátban oldottuk. Az oldatot 150 ml vízzel és 150 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot csontszén de-



rítés közben 25 ml etil-acetát és 150 ml ciklohexán elegyéből átkristályosítottuk. 11,5 g alcím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 106-107°C. MS (ESP): 222 (MH⁺) [C₁₀H₈FN₃O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,25 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,87 (t, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,43 (dd, 1H).

5-Amino-2-(2-metil-imidazol-1-il)-fluorbenzol:

200 ml metanol és 800 ml tetrahidrofurán elegyében 40 g (0,181 mól) 3-fluor-4-(2-metil-imidazol-1-il)-nitrobenzolt oldottunk. Az oldatot nitrogén atmoszférában 0°C-ra hűtöttük, és 57 g (0,905 mól) ammónium-formiátot, majd 2 g 10 tömeg %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk hozzá. Az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd celiten keresztül szűrtük, és a szűrőlepenyt 100 ml metanolal mostuk. A szűrletet és a mosófolyadékot szárazra pároltuk, és a maradékot 800 ml etil-acetát és 250 ml 10 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megoszlattuk. A szerves fázist elválasztottuk, 250 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. 34,6 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 192 (MH⁺) [C₁₀H₁₀FN₃ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,08 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 6,45 (átlapoló m, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,03 (átlapoló m, 2H).

5-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-fluorbenzol:

34,25 g (0,179 mól) 5-amino-2-(2-metil-imidazol-1-il)-fluorbenzolt nitrogén atmoszférában 600 ml vízmentes diklór-metánban oldottunk, és az oldatot -5°C-ra hűtöttük. Az oldathoz 20 perc alatt 17,7 g (0,224 mól) piridint, majd 33,7 g (0,197 mól) klórhangyasav-benzil-észtert adtunk. Az elegyet 16 órán át kevertük, miközben szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyhez 250 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adtunk, a szerves fázist elválasztottuk, és a vizes fázist kétszer 300 ml diklór-metánnal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és bepároltuk. A maradékot 400 ml toluolból



átkristályosítottuk. 54,5 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 326 (MH⁺) [C₁₈H₁₆FN₃O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,13 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,41 (átlapoló m, 7H), 7,73 (dd, 1H), 10,21 (sz, 1H).

(5R)-3-[3-Fluor-4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on:

600 ml vízmentes tetrahidrofurán és 100 ml 1,3-dimetil-tetrahidropirimidin-2-on elegyében nitrogén atmoszférában 54 g (0,166 mól) 5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-fluorbenzolt oldottunk. Az oldatot -70°C-ra hűtöttük, és 30 perc alatt 114 ml 1,6 mólos izohexános n-butil-lítium oldatot adtunk hozzá. Az elegyet 30 percig -70°C-on kevertük, majd 15 perc alatt 26,35 g (0,183 mól) (R)-glicidil-butirát 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát adtuk hozzá. Az elegyet még 16 órán át kevertük, miközben szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyhez 500 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot és 800 ml etil-acetátot adtunk. A szerves fázist elválasztottuk, és a vizes fázist háromszor 750 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. Az olajos maradékot dietil-éterrel eldörzsöltük, és a kapott szilárd anyagot izopropanolból átkristályosítottuk. 21,5 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 292 (MH⁺) [C₁₄H₁₄FN₃O₃ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,16 (s, 3H), 3,56 (dt, 1H), 3,69 (dt, 1H), 3,88 (dd, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,74 (m, 1H), 5,24 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,74 (dd, 1H).

34. példa

(5R)-3-[4-(4-Metil-imidazol-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(tetrazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on és (5R)-3-[4-(4-metil-imidazol-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

108 mg nátrium-hidrid (50 tömeg %-os olajos diszperzió, 2,25 mmól) és 3 ml N,N-dimetil-formamid elegyéhez keverés közben, nitrogén atmoszférában 158 mg



(2,25 mmól) 1H-tetrahol 4 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát adtuk. Az elegyet 10 percig kevertük, majd 553 mg (1,5 mmól) (5R)-3-[4-(4-metil-imidazol-1-il)-3-fluor-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-ont adtunk hozzá. Az elegyet 4 órán át 80°C-on tartottuk. Ezután az elegyet 30 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal hígítottuk, és háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot kétszer 20 ml vízzel és 20 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot 20 g szilikagéllel töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-20 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. Az elsőként eluálódott terméket tartalmazó frakciókból 269 mg tetrazol-2-il-izomert (kevésbé poláris izomer) különítettünk el. MS (ESP): 344 (MH⁺) [C₁₅H₁₄FN₇O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,15 (s, 3H), 3,96 (dd, 1H), 4,34 (t, 1H), 5,17 (dd, 1H), 5,27 (dd, 1H), 5,33 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 9,04 (s, 1H).

Másodikként eluálódó termékként 166 mg tetrazol-1-il-izomert kaptunk. MS (ESP): 344 (MH⁺) [C₁₅H₁₄FN₇O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,16 (s, 3H), 3,97 (dd, 1H), 4,31 (t, 1H), 4,96 (d, 2H), 5,21 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 9,48 (s, 1H).

A kiindulási anyagot a következő lépéssorozattal állítottuk elő:

3-Fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-nitrobenzol:

800 ml acetonitrilben 45,1 g (0,55 mól) 4-metil-imidazaolt és 161 g (1,25 mól) N,N-di-izopropil-etil-amint oldottunk, és az oldathoz 79,5 g (0,5 mól) 3,4-difluor-nitrobenzolt adtunk. Az elegyet nitrogén atmoszférában 24 órán át keverés és visszafolytatás közben forraltuk. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot 800 ml etil-acetátban oldottuk. Az oldatot 400 ml vízzel és 200 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot 250 ml to-



luolban oldottuk, az oldatot csontszénnel kezeltük, majd szűrtük, és a szűrletet 75 ml forró ciklohexánnal hígítottuk. Kristályos anyagként 64,7 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 222 (MH^+) [$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_2$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d_6): 2,18 (s, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H).

5-Amino-2-(4-metil-imidazol-1-il)-fluorbenzol:

200 ml metanol és 800 ml tetrahidrofurán elegyében 64,7 g (0,293 mól) 3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-nitrobenzolt oldottunk, az oldatot nitrogén atmoszférában 0°C -ra hűtöttük, és 99,3 g (0,46 mól) ammónium-formiátot, majd 2,5 g 10 %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk hozzá. Az elegyet 48 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd celiten keresztül szűrtük, és a szűrőleplenyt 200 ml metanollal mostuk. A szűrletet szárazra pároltuk, és a maradékot 800 ml etil-acetát és 250 ml 10 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megoszlattuk. A szerves fázist elválasztottuk, 250 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és bepároltuk. 50,6 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 192 (MH^+) [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FN}_3$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d_6): 2,12 (s, 3H), 5,60 (szs, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,60 (s, 1H).

5-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-2-(4-metil-imidazol-1-il)-fluorbenzol:

50,6 g (0,265 móll) 5-amino-2-(4-metil-imidazol-1-il)-fluorbenzolt nitrogén atmoszférában 800 ml vízmentes diklór-metánban oldottunk, és az oldatot -5°C -ra hűtöttük. Az oldathoz 26,1 g (0,33 mól) piridint, majd 49,9 g (0,292 mól) klórhangyasav-benzil-észtert adtunk 30 perc alatt. Az elegyet 16 órán át kevertük, miközben szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyhez 350 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adtunk, és a szerves fázist elválasztottuk. A vizes fázist kétszer 200 ml diklór-metánnal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot 300



ml toluolból átkristályosítottuk. 80 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 326 (MH⁺) [C₁₈H₁₆FN₃O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,15 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,48 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 10,15 (szs, 1H).

(5R)-3-[3-Fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on:

54 g (0,166 mól) 5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-2-(4-metil-imidazol-1-il)-fluor-benzolt nitrogén atmoszférában 600 ml vízmentes tetrahidrofurán és 100 ml 1,3-dimetil-tetrahidropirimidin-2-on elegyében oldottunk, az oldatot -70°C-ra hűtöttük, és 30 perc alatt 114 ml 1,6 mólos izohexános n-butil-lítium oldatot adtunk hozzá. Az elegyet 30 percig -70°C-on kevertük, ezután 15 perc alatt 26,35 g (0,183 mól) (R)-glicidil-butirát 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát adtuk hozzá. Az elegyet még 16 órán át kevertük, miközben szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyhez 500 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot és 800 ml etil-acetátot adtunk, és a feloldatlan szilárd anyagot elkülönítettük és dietil-éterrel alaposan mostuk. 16,3 g alcím szerinti vegyületet kaptunk.

A vizes fázist kétszer 750 ml etil-acetáttal tovább extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, bepároltuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöltük. A kapott szilárd anyagot etanolból átkristályosítottuk. 10,9 g alcím szerinti vegyületet kaptunk az előzőnél tisztább állapotban. MS (ESP): 292 (MH⁺) [C₁₄H₁₄FN₃O₃ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,13 (s, 3h), 3,56 (dd, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 4,11 (t, 1H), 4,73 (m, 1H), 5,21 (sz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H).

(5R)-3-[3-Fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-on:

11,8 g (40,5 mmól) (5R)-3-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on, 200 ml piridin és 4,86 g (48,2 mmól) trietil-amin elegyébe keverés



és jeges hűtés közben, nitrogén atmoszférában 5,16 g (45 mmól) metánszulfonil-kloridot csepegtettünk. Az elegyet 2 órán át kevertük, miközben szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot 200 ml 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 200 ml izohexánnal alaposan összekevertük. A csapadékot kiszűrtük, vízzel, majd izohexánnal mostuk, és szárítottuk. A kapott anyagot 200 ml forró acetonból 300 ml izohexánnal kicsapva átkristályosítottuk. 11,7 g alcím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 151-153°C. MS (EI): 369 (M^+) [$C_{15}H_{16}FN_3O_5S$ képlet-re].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,16 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,88 (dd, 1H), 4,24 (t, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,54 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,85 t, 1H).

35. példa

(5R)-3-[4-(1-Benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(2-oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-3-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítás

4,67 g (11,6 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(hidroximetil)-oxazolidin-2-on, 1 g (11,6 mmól) 3H-1,3,4-oxadiazol-2-on [a J. Het. Chem. **32**, 123 (1995) közleményben ismertetett vegyület] és 4,58 g (17,5 mmól) trifenil-foszfín elegyéhez 50 ml toluolt adtunk, és az elegyet a víznyomok eltávolítása céljából 50°C-on szárazra pároltuk. A maradékot nitrogén atmoszférában, keverés és jeges hűtés közben 100 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldottuk. Az oldatba 3,53 g (17,5 mmól) azodikarbonsav-di-izopropil-észtert csepegtettünk, és az elegyet 2 órán át kevertük, miközben szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot 90 g szilikagéllal töltött Biotage oszlopon kromatografálva tisztítottuk. Eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-100 % etil-acetátot tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciók bepárlásával 6,2 g terméket kaptunk trifenil-foszfín-oxiddal szennyezett állapotban. A kapott termék 2 g-os részletét diklór-metánban oldva 10 g töltetű tartalmazó erősen savas Isolute SCX oszlopra



vittük fel. Az oszlopot a semleges szennyezések eltávolítása céljából gradiens szerint növekvő polaritású, 0-50 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluáltuk, majd az eluálást diklór-metán, metanol és tömény vizes ammónia oldat 80:16:4 arányú elegyével fejeztük be. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. A maradékot 10 %-os vizes foszforsav oldatban felvettük, és az oldatból ammóniával kicsaptuk a terméket. 275 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 469 (MH⁺) [C₂₄H₂₂F₂N₄O₄ képlet-re].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,29 (sz, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,86 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,11 (dd, 1H), 4,18 (t, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,33 (m, 5H), 8,45 (s, 1H).

36. példa

(5R)-3-[4-(1-Benzil-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(2-oxo-3H-1,3,4-tiadiazol-3-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

A 35. példában leírtak szerint jártunk el, azzal a különbséggel, hogy 800 mg (2 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(hidroximetil)-oxazolidin-2-onból és 214 mg (2,2 mmól) 3H-1,3,4-tiadiazol-2-onból [a Helv. Chim. Acta 65, 2606 (1982) közleményben ismertetett vegyület] indultunk ki, és a reakcióelegyet 18 órán át kevertük. Az SCX oszlopról leoldott eluátum bepárlásakor kapott gumyszerű anyagot dietil-éterrel eldörzsöltük. 291 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 485 (MH⁺) [C₂₄H₂₂F₂N₄O₃S képlet-re].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,29 (sz, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,85 (dd, 1H), 4,18 (átlapoló m, 2H), 4,29 (dd, 1H), 5,03 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (m, 5H), 8,56 (s, 1H).

37. példa

(5S)-3-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il-metil)-oxazaolidin-2-on előállítása

80 mg (0,82 mmól) 1-metil-imidazolidin-2-on [a Heterocycles 26, 3153 (1987) közleményben ismertetett vegyület] 1 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatához szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában 40 mg nátrium-hidridet (55 tömeg %-os olajos diszperzió, 0,92 mmól) adtunk. Az elegyet 20 percig kevertük, majd 300 mg (0,81 mmól) (5R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-on (a WO 97/09328 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett vegyület) 1,5 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatát adtuk hozzá. Az elegyet még 1,5 órán át kevertük, majd fokozatosan 85°C-ra melegítettük, és 24 órán át ezen a hőmérsékleten kevertük. Lehűlés után az elegyet 50 ml vízzel hígítottuk, és háromszor 30 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, 20 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot 10 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-6 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókból 60 mg cím szerinti vegyületet különítettünk el. MS (ESP): 374 (MH⁺) [C₁₉H₂₀FN₃O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,41 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,76-3,95 (átlapoló m, 5H), 4,15 (t, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,50 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,40 (m, 2H).

38. példa

(5R)-3-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(3-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítás

A 37. példában leírtak szerint jártunk el, azzal a különbséggel, hogy 300 mg (0,81 mmól) (5R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-onból és 100 mg (0,88 mmól) 1-metil-imidazolidin-2-onból indultunk ki, és a reakcióelegyet 1,5 órán át 60°C-on tartottuk. Két oszlopon való kromatografálás után 29 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 390 (MH⁺) [C₁₉H₂₀FN₃O₃S képletre].



NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,42 (szs, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,02 (dd, 1H), 4,20 (átlapoló m, 3H), 4,27-4,47 (m, 2H), 5,09 (m, 1H), 6,09 (szs, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H).

39. példa

(5R)-3-(4-/Metil-tio/-fenil)-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

1,62 g (6,14 mmól) (5R)-3-(4-/metil-tio/-fenil)-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-on [a J. Med. Chem. **32**, 1673 (1989) közleményben ismertetett vegyület] 30 ml dioxánnal készített oldatához 2,98 g (31,5 mmól) norbornadiént adtunk, és az elegyet 6 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot minimális mennyiségű forró etil-acetátban oldottuk. Az oldatot szűrtük, lehűtöttük, majd izohexánnal hígítottuk. Így az oldatból 600 mg cím szerinti vegyületet csaptunk ki. MS (CI): 291 (MH^+) [$C_{13}H_{14}N_4O_2S$ képletre].

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 270 MHz): 2,46 (s, 3H), 3,99 (dd, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,79 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

40. példa

(5R)-3-(4-Metilszulfonil-fenil)-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

500 mg (1,72 mmól) (5R)-3-(4-/metil-tio/-fenil)-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on 15 ml diklór-metánnal készített oldatához 1,24 g 50 %-os 3-klór-peroxi-benzoesavat (3,59 mmól) adtunk, és az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert lepároltuk, a maradékot dietil-éterrel eldörzsöltük, és a szilárd anyagot kiszűrtük. 350 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (CI): 323 (MH^+) [$C_{13}H_{14}N_4O_4S$ képletre].

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$ + DMSO- d_6 , 270 MHz): 2,57 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H), 3,78 (t, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,47 (d, 1H).

41. példa(5R)-3-(4-terc-Butil-fenil)-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

400 mg (1,46 mmól) (5R)-3-(4-terc-butyl-fenil)-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-on [a J. Med. Chem. 33, 2569 (1990) közleményben ismertetett módszerekkel előállítható vegyület] 8 ml dioxánnal készített oldatához 1,3 g (14,1 mmól) norbornadiént adtunk, és az elegyet 6 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az oldószerrel lepároltuk, és a maradékot etil-acetátban oldottuk. Az oldatot tisztítás céljából szilikagélen gyorskromatografáltuk, eluálószerként etil-acetátot használtunk. A megfelelő frakciókból 260 mg cím szerinti vegyületet különítettünk el; op.: 140-142°C. MS (EI): 300 (M⁺) [C₁₆H₂₀N₄O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 270 MHz): 1,26 (s, 9H), 3,90 (dd, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,77 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

42. példa(5S)-3-(4-Metilszulfonil-fenil)-5-(imidazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

100 mg (0,35 mmól) (5S)-3-(4-/metil-tio/-fenil)-5-(imidazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on 5 ml diklór-metánnal készített oldatához 262 mg 50 %-os 3-klór-peroxi-benzoesavat (0,76 mmól) adtunk, és az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet 10 ml híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd az oldószerrel lepároltuk. A maradékot dietil-éterrel és etil-acetáttal eldörzsöltük, és a szilárd anyagot kiszűrtük. 82 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (CI): 322 (MH⁺) [C₁₄H₁₅N₃O₄S képletre].

NMR spektrum adatai (CDCl₃ + DMSO-d₆, 270 MHz): 3,10 (s, 3H), 3,87 (dd, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,44 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,98 (szs, 1H), 7,17 (szs, 1H), 7,67 (szs, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(5S)-3-(4-/Metil-tio/-fenil)-5-(imidazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on:

23 mg nátrium-hidrid (80 tömeg %-os olajos diszperzió, 0,77 mmól) és 5 ml



N,N-dimetil-formamid elegyéhez nitrogén atmoszférában, keverés közben 52 mg (0,77 mmól) imidazolt adtunk, és az elegyet 10 percig kevertük. Az elegyhez 200 mg (0,63 mmól) (5R)-3-(4-/metil-tio/-fenil)-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-on 5 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát adtuk, és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet 30 ml vízzel hígítottuk, és 30 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot 25 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöltük, és a szilárd anyagot kiszűrtük. 129 mg alcím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 129-131°C. MS (CI): 290 (MH⁺) [C₁₄H₁₅N₃O₂S képletre].

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 270 MHz): 2,48 (s, 3H), 3,66 (dd, 1H), 4,11 (t, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,91 (m, 1H), 7,11 (szs, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,58 (szs, 1H).

Az (5R)-3-(4-/metil-tio/-fenil)-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-ont a megfelelő 5-hidroxi-metil-vegyületből [a J. Med. Chem. 32, 1673 (1989) közleményben ismertetett vegyület] állíthatjuk elő az 1. példában a metánszulfonil-vegyület előállítására közölthöz hasonló eljárással.

43. példa

(5R)-3-(4-/Metil-tio/-fenil)-5-(pirazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

63 mg nátrium-hidrid (80 tömeg %-os olajos diszperzió, 2,1 mmól) és 2 ml N,N-dimetil-formamid elegyéhez nitrogén atmoszférában, keverés közben 630 mg (2 mmól) (5R)-3-(4-/metil-tio/-fenil)-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-on 10 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát, majd 140 mg (2 mmól) pirazol 2 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát adtuk. Az elegyet 1,5 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet 30 ml vízzel hígítottuk, 1 órán át kevertük, majd a kivált csapadékot kiszűrtük. 190 mg cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 72-73°C. MS (EI): 289 (MH⁺) [C₁₄H₁₅N₃O₂S képletre].



NMR spektrum adatai (CDCl₃, 270 MHz): 2,47 (s, 3H), 3,96-4,10 (m, 2H), 4,50 (d, 2H), 4,99 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,53 (m, 2H).

44. példa

(5R)-3-[3,5-Difluor-4-(3,6-dihidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on és (5R)-3-[3,5-difluor-4-(3,6-dihidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(1,2,3-triazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

72 mg nátrium-hidrid (50 tömeg %-os olajos diszperzió, 1,5 mmól) és 3 ml N,N-dimetil-formamid elegyéhez keverés közben, nitrogén atmoszférában 104 mg (1,5 mmól) 1,2,3-triazol 4 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát adtuk. Az elegyet még 10 percig kevertük, majd szilárd anyag formájában 437 mg (1 mmól) (5R)-3-[3,5-difluor-4-(2,6-dihidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-ont adtunk hozzá, és az elegyet 1,5 órán át 75°C-on tartottuk. Az elegyet 25 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal hígítottuk, és kétszer 20 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, 20 ml vízzel és 20 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és bepároltuk. A maradékot 10 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-100 % etil-acetátot tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciók egyesítésével 250 mg 2-triazol-vegyületet (kevésbé poláris termék) és 100 mg 1-triazol-vegyületet (polárisabb termék) különítettünk el.

A 2-triazol-vegyület jellemzői: MS (ESP): 411 (MH⁺) [C₁₇H₁₆F₂N₄O₄S képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,82 (m, 2H), 3,32 (H₂O-zel átlapoló m, kb. 2H), 3,90 átlapoló dd és m, 3H), 4,23 (t, 1H), 4,86 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 5,74 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,83 (s, 2H).

Az 1-triazol-vegyület jellemzői: MS (ESP): 411 (MH⁺) [C₁₇H₁₆F₂N₄O₄S képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,82 (m, 2H), 3,32 (H_2O -zel átlapoló m, kb. 2H), 3,90 (átlapoló dd és m, 3H), 4,21 (t, 1H), 4,82 (m, 2H), 5,16 (m, 1H), 5,75 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

A kiindulási anyagot a következő lépéssorozattal állítottuk elő:

4-(4-Amino-2,6-difluor-fenil)-tetrahydro-tiopiran-4-ol:

12,9 g (0,1 mól) 3,5-difluor-anilin és 400 ml vízmentes tetrahydrofurán elegyét keverés közben, nitrogén atmoszférában $-78^{\circ}C$ -ra hűtöttük. Az elegyhez lassan, 15 perc alatt 131 ml 1,6 mólos hexános n-butillítium oldatot (0,21 mól n-butillítium) adtunk, miközben a hőmérsékletet $-65^{\circ}C$ alatt tartottuk. Az elegyet még 30 percig ugyanezen a hőmérsékleten kevertük, majd az elegybe 15 perc alatt 22,8 g (0,21 mól) trimetil-szilil-klorid 100 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát csepegtettük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és éjszakán át kevertük. Az elegyet $-78^{\circ}C$ -ra visszahűtöttük, az elegybe $-70^{\circ}C$ alatti hőmérsékleten újabb 68,8 ml 1,6 mólos hexános n-butillítium oldatot (0,11 mól n-butillítium) csepegtettünk, és anion-képzés céljából 5 órán át kevertük. Az elegybe 12,5 g (0,107 mól) tetrahydro-tiopiran-4-on 80 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát csepegtettük, miközben a hőmérsékletet $-70^{\circ}C$ alatt tartottuk. Ezután az elegyet egy éjszaka alatt szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyet jégfürdőn lehűtöttük, lassan adagolt kb. 500 ml 1 mólos vizes sósavoldattal pH <1-re savanyítottuk, 15 percig kevertük, majd 1 liter dietil-étert adtunk hozzá. A fázisokat szétválasztottuk, és a szerves fázist 200 ml 1 mólos vizes sósavoldattal mostuk. A vizes fázisokat egyesítettük, tömény vizes ammónia oldattal meglúgosítottuk, majd 600 ml dietil-éterrel extraháltuk. Az extraktumot 100 ml vízzel és 100 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot diklór-metánban oldottuk, és az oldatból izohexánnal kicsaptuk a terméket. 17,4 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ES⁻): 244 (M-H⁻) [$C_{11}H_{13}F_2NOS$ képletre].

NMR spektrum adatai (CDCl_3): 2,27 (d, 2H), 2,40 (t, 4H), 2,65 (t, 1H), 3,27 (t, 2H), 3,82 (szs, 2H), 6,17 (d, 2H).

4-(4-Amino-2,6-difluor-fenil)-5,6-dihidro-2H-tiopirán:

200 ml tömény vizes sósavoldat, 50 ml víz és 200 ml ecetsav elegyében 16,7 g (68 mmól) 4-(4-amino-2,6-difluor-fenil)-tetrahydro-tiopian-4-olt szuszpendáltunk. A szuszpenzióhoz 50 mg butil-hidroxi-toluolt adtunk, és az elegyet 18 órán át nitrogén atmoszférában 80°C -on kevertük. Lehűlés után az elegyet tömény vizes ammónia oldat és jeges víz óvatos beadagolásával meglúgosítottuk, majd kétszer 300 ml dietil-éterrel extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, 100 ml vízzel és 200 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, és vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk. Az extraktum bepárlásakor krémszínű szilárd anyagként 15,2 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 244 (MH^+) [$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NS}$ képletre].

NMR spektrum adatai (CDCl_3): 2,48 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,80 (szs, 2H), 5,87 (s, 1H), 6,17 (d, 2H).

4-[4-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-2,6-difluor-fenil]-5,6-dihidro-2H-tiopirán:

15,0 g (66 mmól) 4-(4-amino-2,6-difluor-fenil)-5,6-dihidro-2H-tiopirán 250 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 9,45 g (113 mmól) piridint adtunk, és az elegyet nitrogén atmoszférában -20°C -on kevertük. Az elegybe 17,1 g (100 mmól) klórhangyasav-benzil-észter 25 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtettük, majd az elegyet 18 óra alatt szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyet kétszer 200 ml 1 mólos vizes sósavoldattal, azután 200 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd kis térfogat-ra bepároltuk. A koncentrátumot izohexánnal hígítottuk. Fehér szilárd anyagként 22,5 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 362 (MH^+) [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$ képletre].

NMR spektrum adatai ($\text{DMSO}-d_6$): 2,38 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,24 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,38 (m, 5H), 10,18 (s, 1H).

(5R)-3-[2,3-Difluor-4-(2,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on:

22 g (61 mmól) 4-[4-(benzil-oxi-karbonil-amino)-2,6-difluor-fenil]-5,6-dihidro-2H-tiopirán 235 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát nitrogén atmoszférában, keverés közben -78°C -ra hűtöttük. Az elegyhez lassan, 20 perc alatt 38,2 ml 1,6 mólos hexános butil-lítium oldatot (0,61 mmól butil-lítium) adtunk, miközben a hőmérsékletet -65°C alatt tartottuk. Az elegyet még 10 percig ezen a hőmérsékleten tartottuk, majd az elegybe 10 perc alatt, a hőmérsékletet -60°C alatt tartva, 8,8 g (61 mmól) (R)-glicidil-butirát 15 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtettük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és éjszakán át kevertük. Az elegyhez 25 ml metanolt adtunk, 10 percig kevertük, majd 200 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adtunk hozzá, és 400 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot 100 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, ezután 100 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot diklór-metánban oldottuk, és az oldatból izohexánnal kicsaptuk a terméket. A kapott anyagot izopropanolból átkristályosítottuk. 16,2 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 328 (MH^+) [$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$ képletre].

NMR spektrum adatai ($\text{DMSO}-d_6$): 2,39 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,69 (m, 1H), 5,21 (t, 1H), 5,93 (s, 1H), 7,33 (d, 2H).

(5R)-3-[3,5-Difluor-4-(2,6-dihidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on:

6,54 g (20 mmól) (5R)-3-[3,5-difluor-4-(2,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on 250 ml diklór-metánnal készített oldatába szobahőmérsékleten, keverés közben 10 g 80 %-os 3-klór-peroxi-benzoészav (46 mmól) 90 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtettük. Az elegyet még 1 órán át kevertük. Az elegyhez főlegesen vett nátrium-metabiszulfidot adtunk, és 10 percig kevertük. Ezu-



tán az elegyhez az összes szerves anyag feloldásához szükséges mennyiségű (kb. 1,5 liter) diklór-metánt adtunk. A szerves fázist elválasztottuk, 200 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet kis térfogatra bepároltuk. A szilárd anyagot kiszűrtük. 6,5 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 360 (MH^+) [$C_{15}H_{15}F_2NO_5S$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,82 (m, 2H), 3,34 (H_2O -zel átlapoló m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,91 (m, 2H), 4,08 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 5,22 (t, 1H), 5,83 (t, 1H), 7,38 (d, 2H).

(5R)-3-[3,5-Difluor-4-(2,6-dihidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-on:

6,1 g (17 mmól) (5R)-3-[3,5-difluor-4-(2,6-dihidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(hidroximetil)-oxazolidin-2-on 400 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához nitrogén atmoszférában, jégfürdőn, keverés közben 2,4 g (23,7 mmól) trietilamint adtunk, majd az elegybe 2,33 g (20,3 mmól) metánszulfonil-kloridot csepegtettünk. Az elegyet 2 órán át $0^\circ C$ -on kevertük, majd 400 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal hígítottuk, és a tetrahidrofuránt lepároltuk az elegyből. A maradékot kétszer 500 ml diklór-metánnal extraháltuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet kis térfogatra bepároltuk. A koncentrátumot izohexánnal hígítottuk, és a kivált anyagot kiszűrtük. 8,0 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 438 (MH^+) [$C_{16}H_{17}F_2NO_7S_2$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,82 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,33 (H_2O -zel átlapoló m, kb. 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,93 (m, 2H), 4,19 (t, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,38 (d, 2H).

45. példa

(5R)-3-[4-(1-Benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

4,55 g (11,2 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fe-



nil]-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-on és 5,15 g (56 mmól) norbornadién 50 ml dioxánnal készített oldatát 4 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A reakcióelegyet bepároltuk, és a terméket szilikagélen MPLC-sal elkülönítettük. Eluálószerként 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. A kapott gumiszerű maradékot dietil-éterrel eldörzsölve kristályosítottuk. 2,9 g cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 434 (MH^+) [$C_{24}H_{24}FN_5O_2$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,43 (s, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,04 (d, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,89 (dd, 1H), 4,24 (t, 1H), 4,84 (d, 2H), 5,14 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 7,32 (m, 8H), 7,75 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).

A kiindulási anyagot a következő lépéssorozattal állítottuk elő:

(5R)-3-[4-(1-Benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-on:

Ezt a vegyületet az 1. példában a megfelelő vegyület előállítására közölt módszerrel állítottuk elő 4,97 g (13 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-onból (a WO 97/30995 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett vegyület). Az 1. példában leírtaktól annyiban tértünk el, hogy a maradékot nem kromatografáltuk, hanem dietil-éterrel eldörzsöltük. 5,78 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 461 (MH^+) [$C_{25}H_{25}FN_2O_5S$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,43 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,03 (d, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,84 (dd, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,47 (m, 2h), 5,02 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 7,32 (m, 8H).

(5R)-3-[4-(1-Benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-on:

Ezt a vegyületet az 1. példában a megfelelő vegyület előállítására leírtak szerint állítottuk elő 5,61 g (12,2 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-onból, azzal az eltéréssel, hogy



oldószerként dimetil-szulfoxidot használtunk. 4,66 g alcím szerinti vegyületet kaptunk.

MS (ESP): 408 (MH^+) [$C_{22}H_{22}FN_5O_2$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,45 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,71 (m, 3H), 4,15 (t, 1H), 4,88 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 7,31 (m, 8H).

46. példa

(5R)-3-[4-(1,2,5,6-Tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

2,75 g (6,35 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on, 165 mg (1,27 mmól) N,N-di-izopropil-etil-amin és 30 ml diklór-metán elegyében 0-4°C-on, nitrogén atmoszférában 1,09 g (7,62 mmól) klórhangyasav-1-klór-etil-észtert csepegtettünk. Az oldatot 30 percig kevertük, majd bepároltuk. A maradékot MPLC-sal tisztítottuk szilikagélén, eluálószerként gradiens szerint változó összetételű, 0-20 % acetonitrilt tartalmazó etil-acetátot használtunk. A kapott kristályos szilárd anyagot (ami a közbelső karbamát-vegyület) 50 ml metanolban 20 percig visszafolyatás közben forraltuk. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot etil-acetáttal eldörzsöltük. 1,94 g cím szerinti vegyületet kaptunk hidroklorid-só formájában. MS (ESP): 344 (MH^+) [$C_{17}H_{18}FN_5O_2$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,63 (s, 2H), 3,24 (2d, 2H), 3,72 (d, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,23 (t, 1H), 4,83 (d, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 9,24 (s, 2H), +1H a HCl-sóra.

47. példa

(5R)-3-[4-(1-Formil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

450 mg (1,19 mmól) (5R)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidroklorid, 156 mg (1,56 mmól) trietil-amin és 20 ml etil-formiát elegyét 48 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A reakcióelegyet 30 ml etil-acetáttal hígítottuk, vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, és



vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítottuk. Az elegy bepárlásakor kapott gumiszerű anyagot dietil-éterrel eldörzsölve kristályosítottuk. 358 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 372 (MH^+) [$C_{18}H_{18}FN_5O_3$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,38 (sz, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,91 (dd, 1H), 4,06 (dd, 2H), 4,22 (t, 1H), 4,83 (d, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,00 2s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,14 (2s, 1H), 8,17 (s, 1H).

48. példa

(5R)-3-[4-(1-Benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

Ezt a vegyületet a 45. példában leírtak szerint állítottuk elő 850 mg (2 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-onból kiindulva. 550 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 452 (MH^+) [$C_{24}H_{23}F_2N_5O_2$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,29 (s, 2H), 2,61 (t, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,88 (dd, 1H), 4,21 (t, 1H), 4,80 (d, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,29 (m, 7H), 7,75 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).

A kiindulási anyagot a következő lépéssorozattal állítottuk elő:

(5R)-3-[4-(1-Benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-on:

Ezt a vegyületet az 1. példában a megfelelő vegyület előállításánál leírtak szerint állítottuk elő (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-onból (a WO 99/64417 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett vegyület), azzal a különbséggel, hogy a maradékot nem kromatografáltuk, hanem dietil-éterrel eldörzsöltük. 9,38 g alcím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,30 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,82 (dd, 1H), 4,17 (t, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,02 (szs, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,30 (m, 7H).



(5R)-3-[4-(1-Benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-on:

Ezt a vegyületet az 1. példában a megfelelő vegyület előállításánál leírtak szerint állítottuk elő 4,06 g (8,5 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-onból kiindulva, azzal a különbséggel, hogy oldószerként dimetil-szulfoxidot használtunk. A reakcióelegy feldolgozása után a maradékot MPLC-sal tisztítottuk szilikagélén, eluálószerként 50 % izohexánt tartalmazó etil-acetátot használtunk. A gumyszerű anyagként kapott terméket etil-acetát és izohexán elegyével eldörzsölve kristályosítottuk. 2,84 g alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 408 (MH⁺) [C₂₂H₂₁F₂N₅O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,31 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,75 (m, 3H), 4,12 (t, 1H), 4,90 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 7,30 (m, 7H).

49. példa

(5R)-3-[4-(1,2,5,6-Tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

Ezt a vegyületet a 46. példában leírtak szerint állítottuk elő 1,13 g (2,5 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-onból kiindulva. 665 mg cím szerinti vegyületet kaptunk hidroklorid-só formájában. MS (ESP): 362 (MH⁺) [C₁₇H₁₇F₂N₂O₅ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,55 (DMSO-dal átlapol, kb. 2H), 3,29 (H₂O-zel átlapol, kb. 2H), 3,79 (d, 2H), 3,90 (dd, 1H), 4,23 (t, 1H), 4,82 (d, 2H), 5,19 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), +1H a HCl-sóra.

50. példa

(5R)-3-[4-(1-Formil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

Ezt a vegyületet a 47. példában leírtak szerint állítottuk elő 450 mg (1,13



mmól) (5R)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidrokloridból kiindulva. 387 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 390 (MH⁺) [C₁₈H₁₇F₂N₅O₃ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,33 (2s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 4,05 (2d, 2H), 4,23 (t, 1H), 4,82 (d, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,90 (2s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,13 (2s, 1H), 8,16 (2s, 1H).

51. példa

(5R)-3-{4-[1-(2-Acetoxi-acetil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3,5-difluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

650 mg (1,64 mmól) (5R)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidroklorid 20 ml acetone és 10 ml víz elegyével készített oldatához 1,38 g (16,4 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot adtunk. Az elegyet 0-4°C-ra hűtöttük, az elegybe 448 mg (3,28 mmól) acetoxi-acetil-kloridot csepegtettünk, és a kapott elegyet 20 percig 0-4°C-on kevertük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és vízzel hígítottuk. Az elegyet etil-acetáttal alaposan extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát fölözt szárítottuk, az oldószert lepároltuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöltük. 702 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 462 (MH⁺) [C₂₁H₂₁F₂N₅O₅ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,09 (s, 3H), 2,36 (2s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,89 (dd, 1H), 4,09 (sz, 2H), 4,23 (t, 1H), 4,83 (m, 4H), 5,18 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

52. példa

(5R)-3-{4-[1-(2-Hidroxi-acetil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3,5-difluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

430 mg (0,93 mmól) (5R)-3-{4-[1-(2-acetoxi-acetil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3,5-difluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on és 10 ml telített metanolos ammónia oldat elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A kezdeti szusz-



penzióból oldat képződött, amiből később kristályosan kivált a termék. A reakcióelegyet dietil-éterrel hígítottuk, a kivált terméket kiszűrtük, és dietil-éterrel mostuk. 337 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 420 (MH⁺) [C₁₉H₁₉F₂N₅O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,32 (2s, 2H), 3,54 (sz, 1H), 3,68 (sz, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,10 (m, 4H), 4,24 (t, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,88 (sz, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

53. példa

(5R)-3-{4-[1-((4S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolán-4-karbonil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3,5-difluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

650 mg (1,64 mmól) (5R)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidroklorid 20 ml vízmentes diklór-metán-nal készített oldatához 0-4°C-on 648 mg (8,2 mmól) piridint adtunk, majd az elegybe 430 mg (2,64 mmól) (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-karbonil-kloridot csepegtettünk. Az oldatot szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 1 órán át kevertük. A reakcióelegyet vízzel és vizes nátrium-szulfát oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A gumyszerű maradékot dietil-éterrel eldörzsölve kristályosítottuk. 788 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 490 (MH⁺) [C₂₃H₂₅F₂N₅O₅ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,32 (d, 6H), 2,34 (2s, 2H), 3,87 (dd, 1H), 4,09 (t, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,00-4,30 (m, 4H), 4,80 (d, 2H), 4,90 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

54. példa

(5R)-3-{4-[1-((2S)-2,3-Dihidroxi-propionil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3,5-difluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

700 mg (1,43 mmól) (5R)-3-{4-[1-((4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-karbonil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3,5-difluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on 25 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához keverés közben 15 ml 1 mólos vizes

sósavoldatot adtunk, és az elegyet 2 napig szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a maradékhoz 10 ml vizet, majd 10 ml 10 %-os vizes nátrium-acetát oldatot adtunk. A kivált csapadékot kiszűrtük, és etanollal és dietil-éterrel mostuk. 514 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 450 (MH⁺) [C₂₀H₂₁F₂N₂O₅ képlet-re].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,33 (m, 2H), 3,51 (m, 3H), 3,71 (sz, 2H), 3,90 (dd, 1H), 4,00-4,40 (komplex, 3H), 4,67 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

55. példa

(5R)-3-{4-[1-(2-Acetoxi-acetil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítás

Az 51. példában leírtak szerint jártunk el, de 803 mg (2,11 mmól) (5R)-3-{4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidrokloridból indultunk ki. 767 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 444 (MH⁺) [C₂₁H₂₂FN₅O₅ képlet-re].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,00 (s, 3H), 2,41 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,25 (t, 1H), 4,83 (m, 4H), 5,15 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

56. példa

(5R)-3-{4-[1-(2-Hidroxi-acetil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítás

Az 51. példában leírtak szerint jártunk el, de 443 mg (1 mmól) (5R)-3-{4-[1-(2-acetoxi-acetil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-onból indultunk ki. 370 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 402 (MH⁺) [C₁₉H₂₀FN₅O₄ képlet-re].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,45 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,89 (dd, 1H), 4,12 (m, 4H), 4,25 (t, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

57. példa

(5R)-3-[4-[1-((4S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolán-4-karbonil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

Az 53. példában leírtak szerint jártunk el, de 651 mg (1,71 mmól) (5R)-3-[4-((1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil)-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on]-hidrokloridból indultunk ki. 697 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 472 (MH^+) [$C_{23}H_{26}FN_5O_5$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 1,31 (m, 6H), 2,40 (s, 2H), 3,60-4,30 (komplex, 8H), 4,83 (d, 2H), 4,90 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).

58. példa

(5R)-3-[4-[1-((2S)-2,3-Dihidroxi-propionil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

Az 54. példában leírtak szerint jártunk el, de 600 mg (1,27 mmól) (5R)-3-[4-[1-((4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-karbonil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-onból indultunk ki. 443 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 432 (MH^+) [$C_{20}H_{22}FN_5O_5$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,40 (sz, 2H), 3,35-3,85 (komplex, 4H), 3,90 (dd, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,93 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).

59. példa

(5R)-3-[4-(1-Benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

2,39 g (5,0 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor

-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-ont 25 ml N,N-dimetil-formamidban oldottunk, és az oldathoz 690 mg (10 mmól) 1,2,3-triazolt és 1,38 g (10 mmól) vízmentes kálium-karbonátot adtunk. A reakcióelegyet 3 órán át 80°C-on kevertük, majd vízzel hígítottuk, és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A gumyszerű maradékot szilikagélen MPLC-sal tisztítottuk, eluálószerként 10 %-ról gradiens szerint 100 %-ra növekvő mennyiségű etil-acetátot tartalmazó izohexánt használtunk. A megfelelő frakciókból gumyszerű anyagként két terméket különítettünk el, amiket dietil-éteres eldörzsöléssel kristályosítottunk. A cím szerinti vegyület a kevésbé poláris termék volt; ezt 1,45 g-os hozammal kaptuk. MS (ESP): 452 (MH⁺) [C₂₄H₂₃F₂N₅O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,31 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,89 (dd, 1H), 4,21 (t, 1H), 4,83 (m, 2H), 5,21 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,27 (m, 7H), 7,82 (s, 2H).

A polárisabb termék, amit 760 mg-os hozammal kaptunk, a 48. példa szerint előállítottal azonos 1-szubsztituált triazol-izomernek bizonyult.

60. példa

(5R)-3-[4-(1-Benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

956 mg (2,0 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-on 12 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához 173 mg (2,5 mmól) 1,2,4-triazolt és 690 mg (5,0 mmól) vízmentes kálium-karbonátot adtunk, és az elegyet 18 órán át 80°C-on kevertük. A reakcióelegyet vízzel hígítottuk, és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A gumyszerű maradékot MPLC-sal tisztítottuk; adszorbensként szilikagélt, eluálószerként 0 %-raól gradiens szerint 20 %-ra növekvő mennyiségű acetonitrilt tar-



talmazó etil-acetátot használtunk. A megfelelő frakciókat bepároltuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöltük. 719 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 452 (MH^+) [$C_{24}H_{23}F_2N_5O_2$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,30 (s, 2H), 2,61 (s, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,80 (dd, 1H), 4,20 (t, 1H), 4,60 (m, 2H), 5,09 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 7,30 (m, 7H), 6,99 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

61. példa

(5R)-3-[4-(1,2,5,6-Tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

A 46. példában leírtak szerint jártunk el, de 631 mg (1,4 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-onból indultunk ki. 401 mg cím szerinti vegyületet kaptunk hidroklorid-só formájában. MS (ESP): 362 (MH^+) [$C_{17}H_{17}F_2N_5O_2$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,55 (DMSO-dal átlapol, kb. 2H), 3,25 (H_2O -zel átlapol, kb. 2H), 3,73 (s, 2H), 3,9 (dd, 1H), 4,17 (t, 1H), 4,60 (t, 2H), 5,10 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), +1H HCl-sóra.

62. példa

(5R)-3-[4-[1-((4S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolán-4-karbonil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

Az 53. példában leírtak szerint jártunk el, azzal a különbséggel, hogy 399 mg (1,0 mmól) (5R)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidrokloridból indultunk ki, és a terméket MPLC-sal tisztítottuk. Eluálószerként 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt, adszorbensként szilikagélt használtunk. 288 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 490 (MH^+) [$C_{23}H_{25}F_2N_5O_5$ képletre].



NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 1,32 (d, 6H), 2,35 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,95-4,30 (komplex, 5H), 4,60 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

63. példa

(5R)-3-{4-[1-((2S)-2,3-Dihidroxi-propionil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3,5-difluor-fenil}-5-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

Az 54. példában leírtak szerint jártunk el, de 269 mg (0,55 mmól) (5R)-3-{4-[17((4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-karbonil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3,5-difluor-fenil}-5-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-onból indultunk ki. 130 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 450 (MH^+) [$C_{20}H_{21}F_2N_5O_5$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,35 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,72 (sz, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,00-4,45 (komplex, 4H), 4,65 (m, 3H), 4,98 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

64. példa

(5R)-3-{4-[1-((2R)-2-Hidroxi-3-(metil-tio)-propionil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

10 ml diklór-metánban 400 mg (1,05 mmól) (5R)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidrokloridot, 143 mg (1,05 mmól) (2R)-2-hidroxi-3-(metil-tio)-propionsavat (a WO 92/00276 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertett vegyület) és 177 mg (1,37 mmól) N,N-di-izopropil-etil-amint oldottunk, és az oldathoz részletekben 263 mg (1,37 mmól) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adtunk. A reakcióelegyet éjszakán át kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk. Eluálószerként 2 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. 480 mg cím szerinti vegyületet kaptunk könnyen kristályosodó olaj formájában. MS (ESP): 462 (MH^+) [$C_{21}H_{24}FN_5O_4S$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,10 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,24 (t, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,84 (d, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,44 (dd, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,20-7,45 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

65. példa

(5R)-3-{4-[1-((2R)-2-Hidroxi-3-metánszulfonil-propionil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

430 mg (0,93 mmól) (5R)-3-{4-[1-((2R)-2-hidroxi-3-/metil-tio/-propionil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on és 15 ml diklór-metán elegyéhez keverés közben, 0°C-on, részletekben 456 mg 70 %-os m-klór-peroxi-benzoésavat (1,87 mmól) adtunk. Az oldatot 1 órán át 0°C-on kevertük, majd 50 ml diklór-metánt adtunk hozzá. Az elegyet 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A nyers terméket szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, eluálószerként 4 % metanolt tartalmazó diklór-metánt kaptunk. Fehér szilárd anyag formájában 349 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 494 (MH⁺) [C₂₁H₂₄FN₅O₆S képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,18-4,23 (m, 8H), 3,03 (s, 3h), 3,92 (m, 1H), 4,23 (t, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,83 (d, 2H), 5,14 (m, 1H), 6,02 (dd, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,20-7,46 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

66. példa

(5S)-3-[4-(1-Benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(2-oxo-3H-1,3-oxazol-3-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

2,92 g (7,3 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on (a WO 97/30995 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett vegyület) és 60 ml tetrahidrofuran elegyéhez keverés közben 0,69 g (8,12 mmól) 3H-oxazol-2-ont és 1,77 g (8,75 mmól) tributil-foszfint adtunk. Az elegyet

0°C-on nitrogén atmoszférában kevertük, és részletekben 2,06 g (8,18 mmól) 1,1'-azodikarbonil-dipiperidint adtunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és éjszakán át kevertük. A csapadékot kiszűrtük, és a szűrletből lepároltuk az oldószert. Az olajos maradékot 30 ml diklór-metánban oldottuk, az oldatot 30 percig 0°C-on kevertük, majd a kivált csapadékot kiszűrtük. A szűrletet MPLC-sal tisztítottuk; adszorbensként szilikagélt, eluálószerként 60 %-ról gradiens szerint 80 %-ra növekvő mennyiségű etil-acetátot tartalmazó izohexánt használtunk. A kiindulási anyag és a termék keverékét kaptuk, amit újra kromatografáltunk. Eluálószerként 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. Fehér szilárd anyag formájában 30 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 468 (MH⁺) [C₂₅H₂₃F₂N₃O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,28 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,04 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,78-3,95 (m, 3H), 4,17 (t, 1H), 4,96 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,21-7,35 (m, 7H).

67. példa

(5S)-3-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(2-oxo-1H-piridin-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

48 mg nátrium-hidrid (60 tömeg %-os olajos diszperzió, 1,2 mmól) 5 ml N,N-dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában, keverés közben 108 mg (1,14 mmól) 2-hidroxi-piridint adtunk. A reakcióelegyet 30 percig kevertük, majd egy részletben 400 mg (1,08 mmól) (5R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-ont (a WO 97/09328 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett vegyület) adtunk hozzá. Az elegyet 5 órán át 60°C-on kevertük, majd 20 ml vizet adtunk hozzá, és etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot vízzel kétszer, ezután telített vizes nátrium-klorid oldattal egyszer mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A narancsszínű, olajos maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, eluálószerként 2,5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. Színtelen szilárd

anyag formájában 115 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 371 (MH⁺) [C₂₀H₁₉FN₂O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (CDCl₃): 2,50 (m, 2H), 3,90 (m, 3H), 4,15 (t, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,46 (dd, 1H), 5,17 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 6,25 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,30-7,45 (m, 3H).

68. példa

(5R)-4-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(2-oxo-2H-piridaz-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

300 mg (1,02 mmól) (5R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on, 118 mg (1,22 mmól) 2H-piridazin-3-on, 340 mg (1,30 mmól) trifenil-foszfín és 8 ml tetrahidrofurán elegyéhez szobahőmérsékleten 248 mg (1,2 mmól) azodikarbonsav-di-izopropil-észtert adtunk. A reakcióelegyet 30 percig kevertük, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk; eluálószerként 0 %-ról gradiens szerint 10 %-ra növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó etil-acetátot használtunk. Szintelen szilárd anyag formájában 219 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 372 (MH⁺) [C₁₉H₁₈FN₃O₄ képletre].

NMR spektrum adatai (CDCl₃): 2,50 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,96 (d, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,50 (dd, 1H), 4,58 (dd, 1H), 5,14 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,81 (m, 1H).

69. példa

(5R)-3-[4-(1-Benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(tetrazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on és (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

5,0 g (13,1 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-on (a WO 97/30995 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett vegyület), 0,91 g (13,0 mmól) 1H-tetrazol, 3,43 g (13,1 mmól) trifenil-foszfín és 150 ml tetrahidrofurán jeges vízzel előhűtött elegyéhez nitrogén atmoszfé-



rában 2,28 g (13,1 mmól) azodikarbonsav-dietil-észtert adtunk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 18 órán át kevertük. Az oldószert lepároltuk. A barna, olajos maradékot 80 ml diklór-metánban oldottuk, az oldatot jeges vízzel hűtöttük, majd szűrtük. A szűrletet MPLC-sal tisztítottuk; adszorbensként szilikagélt, eluálószerként etil-acetátot használtunk. A cím szerinti két vegyületet kaptuk; elsőként a kevésbé poláris 2-tetrazol izomer eluálódik. Mindkét vegyületet 10 g erősen savas kationcserélő gyantával töltött Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk; eluálószerként kezdetben 0 %-ról gradiens szerint 5 %-ra növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó diklór-metánt, majd 3 % ammóniát (sűrűség: 0,880) tartalmazó 9:1 arányú diklór-metán/metanol elegyet használtunk. Színtelen szilárd anyagok formájában 2,61 g 2-tetrazol izomert és 0,44 g 1-tetrazol izomert kaptunk.

A 2-tetrazol izomer jellemzői a következők: MS (ESP): 435 (MH⁺) [C₂₃H₂₃FN₆O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,42 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,91 (dd, 1H), 4,30 (t, 1H), 5,11-5,31 (m, 3H), 5,97 (m, 1H), 7,19-7,44 (m, 8H), 9,01 (s, 1H).

Az 1-tetrazol izomer jellemzői a következők: MS (ESP): 435 (MH⁺) [C₂₃H₂₃FN₆O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,43 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,04 (d, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,93 (d, 2H), 5,17 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,19-7,44 (m, 8H), 9,48 (s, 1H).

70. példa

(5R)-3-[4-(1,2,5,6-Tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

2,56 g (5,90 mmól) (5R)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on és 0,230 mg (1,77 mmól) N,N-di-izopropil-etil-amin 50 ml diklór-metánnal készített oldatába keverés és jeges vizes hűtés köz-

ben, nitrogén atmoszférában 1,18 g (8,3 mmól) klórhangyasav-1-klór-etil-észtert csepegtettünk. A reakcióelegyet 30 percig jégűtés közben kevertük, majd a barna oldatot MPLC-sal tisztítottuk. Adsorbensként szilikagélt, eluálószerként 75 % etil-acetátot tartalmazó izohexánt használtunk. A kapott karbamát intermediert 60 ml metanolban oldottuk, és az oldatot 30 percig 60°C-on tartottuk. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöltük. 1,76 g cím szerinti vegyületet kaptunk hidroklorid-só formájában. MS (ESP): 345 (MH⁺) [C₁₆H₁₇FN₆O₂ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,65 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,72 (d, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,30 (t, 1H), 5,11-5,32 (m, 3H), 6,03 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38-7,50 (m, 2H), 9,05 (s, 1H), 9,30 (szs, 2H).

71. példa

(5R)-3-[4-[1-((4S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolán-4-karbonil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil]-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

500 mg (1,31 mmól) (5R)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidroklorid és 0,52 g (6,57 mmól) piridin 20 ml diklór-metánnal készített szuszpenziójába keverés és jeges hűtés közben 350 mg (2,10 mmól) (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-karbonil-kloridot csepegtettünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 1 órán át kevertük. A kapott oldatot vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és kis térfogatra bepároltuk. A koncentrátumhoz dietil-étert adtunk. Sárga szilárd anyag formájában 600 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 473 (MH⁺) [C₂₂H₂₅FN₆O₅ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 1,30-1,38 (m, 6H), 2,43 (2H, DMSO részben torzítja), 3,61-3,80 (m, 2H), 3,94 (dd, 1H), 4,06-4,33 (m, 5H), 4,90 (m, 1H), 5,10-5,31 (m, 3H), 6,01 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 2H), 9,04 (s, 1H).

72. példa

(5R)-3-{4-[1-(2-Acetoxy-acetil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil}-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

500 mg (1,31 mmól) (5R)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidroklorid és 1,10 mg (13,1 mmól) nátrium-hidrogén-karbonát 10 ml víz és 20 ml acetpn elegyével készített oldatába keverés és jeges hűtés közben 0,356 mg (2,63 mmól) acetoxi-acetil-kloridot csepegtettünk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, 16 órán át kevertük, majd 80 ml vízzel hígítottuk, és háromszor 80 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, telített vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A sárga, olajos maradékot dietil-éterrel eldörzsöltük. Sárga szilárd anyag formájában 390 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 445 (MH⁺) [C₂₀H₂₁FN₆O₅ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,10 (s, 3H), 2,42 (2H, DMSO részben torzítja), 3,51-3,68 (m, 2H), 3,94 (dd, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,29 (t, 1H), 4,82 (m, 2H), 5,10-5,30 (m, 3H), 6,00 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,35-7,49 (m, 2H), 9,02 (s, 1H).

73. példa

(5R)-3-{4-[1-((2S)-2,3-Dihidroxi-propionil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil}-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

550 mg (1,17 mmól) (5R)-3-{4-[1-((4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-karbonil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil}-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on, 25 ml tetrahidrofuran és 10 ml 1 mólos vizes sósavoldat elegyét 24 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd bepároltuk. A kivált szilárd anyagot kiszűrtük, vízzel és kevés etanollal mostuk, majd dietil-éterrel eldörzsöltük. Színtelen szilárd anyag formájában 450 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 433 (MH⁺) [C₁₉H₂₁FN₆O₅ képletre]

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,41 (2H, DMSO részben torzítja), 3,41-4,42 (m, 11H), 5,11-5,32 (m, 3H), 6,01 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 2H), 9,04 (s, 1H).

74. példa

(5R)-3-{4-[1-(2-Hidroxi-acetil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil}-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

365 mg (0,82 mmól) (5R)-3-{4-[1-(2-acetoxi-acetil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil}-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-onhoz 40 ml ammóniával telített metanolt adtunk. Az elegyet az oldódás teljessé tétele céljából enyhén melegítettük, majd 20 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a narancsszínű olajos maradékot dietil-éterrel eldörzsöltük. Halványsárga szilárd anyag formájában 211 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 403 (MH^+) [$C_{18}H_{19}FN_6O_4$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,45 (2H, DMSO részben torzítja), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,03-4,19 (m, 4H), 4,30 (t, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 5,10-5,31 (m, 3H), 5,95-6,04 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,34-7,48 (m, 2H), 9,04 (s, 1H).

75. példa

(5R)-3-[3,5-Difluor-4-(3,6-dihidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(tetrazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on és (5R)-3-[3,5-difluor-4-(3,6-dihidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(tetrazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

437 mg (1 mmól) (5R)-3-[3,5-difluor-4-(2,6-dihidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(metánszulfonil-oxi-metil)-oxazolidin-2-ont a 34. példában leírtak szerint 105 mg (1,5 mmól) 1H-tetrazollal reagáltattunk, azzal a különbséggel, hogy az elegyet 2 órán át 75°C-on trtottuk. Az etil-acetátos extrakció után kapott nyers terméket 10 g szilikagéllel töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk; eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-100 % etil-acetátot tartalmazó diklór-metánt használtunk. Az elsőként eluálódó anyagot tartalmazó frakciókból 206 mg



tetrazol-2-il izomert (kevésbé poláris anyag) különítettünk el. MS (ESP): 412 (MH^+) [$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d_6): 2,82 (m, 2H), 3,32 (H_2O -zel átlapoló m, kb. 2H), 3,93 (átlapoló m, 3H), 4,28 (t, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,75 (szs, 1H), 7,31 (d, 2H), 9,03 (s, 1H).

Másodikként eluálódó anyagként 105 mg tetrazol-1-il izomert kaptunk. MS (ESP): 412 (MH^+) [$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d_6): 2,81 (m, 2H), 3,33 (H_2O -zel átlapoló m, kb. 2H), 3,92 (átlapoló m, 3H), 4,26 (t, 1H), 4,93 (d, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 9,48 (s, 1H).

76. példa

(5R)-3-[4-[1-(izopropil-szulfonil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítás

380 mg (1 mmól) (5R)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidroklorid 5 ml vízzel készített oldatát 10 ml acetonnal hígítottuk, és az elegyhez 0,84 g (10 mmól) szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot adtunk. Az elegybe keverés közben, 0°C -on 285 mg (2 mmól) izopropil-szulfonil-kloridot csepegtettünk. 5 órás keverés után az elegyhez még ugyanennyi szulfonil-klorid reagenst adtunk, és az elegyet még 18 órán át kevertük. Az aceton főtömegét lepároltuk, a maradékot 50 ml vízzel hígítottuk, és háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. Az olajos maradékot 10 g szilikagéllel töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk; eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepároltuk. 205 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 450 (MH^+) [$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ képletre].



NMR spektrum adatai (CDCl₃): 1,37 (d, 6H), 2,53 (sz, 2H), 3,22 (heptett, 1H), 3,56 (td, 2H), 3,94 (dd, 1H), 4,03 (m, 2H), 4,16 (t, 1H), 4,78 (d, 2H), 5,06 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

77. példa

(5R)-3-[4-(1-Metilszulfonil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

380 mg (1 mmól) (5R)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidroklorid 15 ml diklór-metánnal készített szuszpenziójához 305 mg (2,5 mmól) 4-(dimetil-amino)-piridint adtunk, és az elegyet 15 percig erélyesen kevertük. Az elegyet nitrogén atmoszférában 0°C-ra hűtöttük, és az elegybe 229 mg (2 mmól) metánszulfonil-kloridot csepegtettünk. Ezután az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A kivált szilárd anyagot eltávolítottuk, és a szerves oldatot betöményítettük. A koncentrátumot 10 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk; eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepárooltuk. 30 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 422 (MH⁺) [C₁₈H₂₀FN₅O₄S képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,52 (sz, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,34 (t, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,89 (dd, 1H), 4,23 (t, 1H), 4,82 (d, 2H), 6,01 (sz, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

78. példa

(5R)-3-[4-(1-Etilszulfonil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

380 mg (1 mmól) (5R)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidrokloridot a 77. példában leírtak szerint etánszulfonil-kloriddal reagáltattunk. Kromatografálás után 21 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 436 (MH⁺) [C₁₉H₂₂FN₅O₄S képlet alapján].



NMR spektrum adatai (CDCl_3): 1,39 (t, 3H), 2,55 (sz, 2H), 3,02 (q, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,94 (dd, 1H), 3,99 (m, 2H), 4,16 (t, 1H), 4,78 (d, 2H), 5,06 (m, 1H), 5,92 (sz, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

79. példa

(5R)-3-[4-[1-(Trifluor-metil-szulfonil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

380 mg (1 mmól) (5R)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidrokloridot a 76. példában leírtak szerint trifluor-metán-szulfonil-kloriddal reagáltattunk. A nyers terméket 5 g szilikagéllal töltött Mega Bond Elut^(R) oszlopon kromatografálva tisztítottuk; eluálószerként gradiens szerint növekvő polaritású, 0-10 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és bepárooltuk. 444 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 476 (MH^+) [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ képletre].

NMR spektrum adatai ($\text{DMSO}-d_6$): 2,55 (sz, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,88 (dd, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,23 (t, 1H), 4,81 (d, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,02 (sz, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

80. példa

(5R)-3-[4-[1-(3-Klór-propil-szulfonil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

380 mg (1 mmól) (5R)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidrokloridot a 76. példában leírtak szerint 3-klór-propil-szulfonil-kloriddal reagáltattunk. A reakció lezajlása után a csapadékot kiszűrtük, 10 ml vízzel és kétszer 10 ml dietil-éterrel mostuk, végül szárítottuk. 245 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 484 (MH^+) [$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClFN}_5\text{O}_4\text{S}$ képletre].

NMR spektrum adatai ($\text{DMSO}-d_6$): 2,12 (kvintett, 2H), 2,49 (sz, DMSO torzítja, kb. 2H), 3,21 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,89 (átlapoló m, 3H), 4,23 (t, 1H), 4,82



(d, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,01 (sz, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

81. példa

(5R)-3-[4-[1-(2-Metoxi-etil-szulfonil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

380 mg (1 mmól) (5R)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on-hidrokloridot a 79. példában leírtak szerint 2-metoxi-etil-szulfonil-kloriddal reagáltattunk. Kromatografálás után 65 g cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 466 (MH⁺) [C₂₀H₂₄FN₅O₅S képletre].

NMR spektrum adatai (CDCl₃): 2,55 (sz, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 4,16 (t, 1H), 4,78 (d, 2H), 5,06 (m, 1H), 5,91 (sz, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

82. példa

(5R)-3-[3-Fluor-4-(1(RS)-oxo-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on [(11) képletű vegyület] előállítása

1,25 g (3,5 mmól) (5R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-onhoz (a 83. példa szerint kapott vegyület) 50 ml 1:1 arányú metanol:etil-acetát elegyben, keverés közben, szobahőmérsékleten 0,93 g (4,3 mmól) nátrium-metaperjodát 10 ml vízzel készített oldatát csepegtettük. Az elegyet 18 órán át kevertük, majd a kivált csókat kiszűrtük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk. Az oszlopot 25 % acetont tartalmazó diklór-metánnal mostuk, azután 5-7 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluáltuk. 1,152 g cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 377 (MH⁺) [C₁₇H₁₇FN₄O₃S képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,57 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,86 (m, 2H),



5,17 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

83. példa

(5R)-3-[4-(3,6-Dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on [(12) képletű vegyület] előállítása

2 g (5,7 mmól) (5R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-on 10 ml dioxánnal készített oldatához 3,1 ml (28,7 mmól) biciklo[2,2,1]hepta-2,5-diént adtunk, és az elegyet nitrogén atmoszférában 18 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az oldószer csökkentett nyomáson lepároltuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként 25 % etil-acetátot tartalmazó diklór-metánt használtunk. 1,51 g cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 361 (MH⁺) [C₁₇H₁₇FN₄O₂S képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,56 (m, 2H), 2,83 (dd, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,91 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,86 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,19 (d, 1H).

A 82. és 83. példában leírt reakcióhoz felhasznált kiindulási anyagokat a következő lépéssorozattal állítottuk elő.

(5R)-3-[4-(3,6-Dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(azido-metil)-oxazolidin-2-on:

8 g (19,7 mmól) metánszulfonsav-(5R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil-észter, 4 g (61,5 mmól) nátrium-azid és 75 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 2 órán át 80°C-on tartottuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, etil-acetáttal hígítottuk, kálium-foszfát pufferoldattal (pH 7) és vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, végül az oldószeret lepároltuk. Barna olaj formájában kb. 7 g nyers alcím szerinti vegyületet kaptunk.



NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,56 (m, 2H), 2,83 (dd, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,71 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 4,92 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,50 (m, 1H).

Metánszulfonsav-(5R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil-észter [(13) képletű vegyület]:

14 g (45,3 mmól) (5R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(hidroximetil)-oxazolidin-2-on 300 ml diklór-metánnal készített oldatához 8,8 ml (63,3 mmól) trietil-amint adtunk. Az elegyet -20°C -ra hűtöttük, és az elegybe 4,22 ml (54,4 mmól) metánszulfonil-klorid 50 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtettük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és kálium-foszfát pufferoldattal (pH 7) elbontottuk. A diklór-metánt csökkentett nyomáson lepároltuk, és a maradékot etil-acetáttal extraháltuk. Aaz extraktumot vízzel mostuk, és vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk. Az alcím szerinti vegyületet (16,9 g) diklór-metánból hexánal csaptuk ki.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 2,56 (m, 2H), 2,83 (dd, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,85 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,53 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H).

(5R)-3-[4-(3,6-Dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(hidroximetil)-oxazolidin-2-on:

15,3 g (44,6 mmól) 4-[2-fluor-4-(benzil-oxi-karbonil-amino)-fenil]-3,6-dihidro-2H-tiopiránt 175 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldottunk, és az oldatot nitrogén atmoszférában -70°C -on kevertük. Az oldathoz 20 perc alatt 30 ml 1,6 mólos hexános n-butillítium oldatot (175 mmól n-butillítium) adtunk, miközben a hőmérsékletet -60°C alatt tartottuk. Az elegyet még 10 percig -70°C -on kevertük, ezután az elegybe 10 perc alatt, a hőmérsékletet -60°C alatt tartva, 6,42 g (44,62 mmól) (R)-glicidilbutirát 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtettük. Ezután az elegyet 18 óra alatt szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyhez 29 ml metanolt adtunk, 10

percig kevertük, majd 200 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adtunk hozzá, és az így kapott elegyet 400 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 100 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A nyers terméket 300 g szinterelt szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáltuk, eluálószerként 0 %-ról gradiens szerint 100 %-ra növekvő mennyiségű etil-acetátot tartalmazó diklór-metánt használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük, kis térfogatra bepároltuk, és főlegben vett izohexánnal kicsaptuk a terméket. 11,3 mg alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 310 (MH⁺) [C₁₅H₁₆FNO₃S képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,52 (DMSO-dal átlapoló m, kb. 2H), 2,78 (t, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 5,19 (t, 1H), 6,01 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H).

4-[2-Fluor-4-(benzil-oxi-karbonil-amiano)-fenil]-3,6-dihidro-2H-tiopirán [(14)

képletű vegyület]:

9,8 g (46,8 mmól) 4-(2-fluor-4-amino-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopirán 196 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 6,23 g (79,1 mmól) piridint adtunk, és az elegyet nitrogén atmoszférában -20°C-on kevertük. Az elegybe 9,54 g (53,9 mmól) klórhangyasav-benzil-észter 25 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtettük, és az elegyet 18 óra alatt szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyet 200 ml 1 mólos vizes sósavoldattal, majd 100 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet kis térfogatra bepároltuk. A koncentrátumból 300 ml izohexánnal 15,5 g alcím szerinti vegyületet csaptunk ki. MS (ESP-): 342 (M-H-) [C₁₉H₁₈FNO₂S képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,50 (s, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,26 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,38 (m, 6H), 10,01 (s, 1H).

4-(2-Fluor-4-amino-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopirán:

200 ml tömény (37 %-os) vizes sósavoldat és 50 ml víz elegyében 11,35 g (50



mmól) 4-hidroxi-4-(2-fluor-4-amino-fenil)-tetrahidro-tiopiránt és 50 mg butil-hidroxi-toluol antioxidánst szuszpendáltunk, és az elegyet 18 órán át nitrogén atmoszférában 80°C-on kevertük. Az elegyhez 150 ml jégcetet adtunk, és a reakciót még 5 órán át folytattuk 80°C-on. Lehűlés után az elegyet óvatosan adagolt tömény vizes ammónia oldattal jégadagolás közben meglúgosítottuk. A lúgos elegyet 400 ml dietil-éterrel extraháltuk. Az extraktumot 100 ml vízzel és 100 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. Sötét olaj formájában 10 g alcím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl₃): 2,59 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,80 (sz, 2H), 5,93 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H).

84. példa

(5R)-3-[4-(1,1-Dioxo-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on [(15) képletű vegyület] előállítása

250 mg (0,7 mmól) (5R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-tetrahidropiran-4-il)-3-fluor-fenil]-[5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on 10 ml diklór-metánnal készített oldatába jeges hűtés közben 0,54 g kb. 70 %-os m-klór-peroxi-benzoészav (kb. 2,2 mmól) 5 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtettük. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 2 órán át kevertük. Ezután az elegyet etil-acetáttal hígítottuk, 5 %-os vizes nátrium-tioszulfát oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül vízzel mostuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítottuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. 197 mg cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 393 (MH⁺) [C₁₇H₁₇FN₄O₄S képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,97 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,93 (m, 3H), 4,27 (dd, 1H), 4,86 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).



85. példa

(5R)-3-[3,5-Difluor-4-(1(RS)-oxo-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on [(16) képletű vegyület] előállítása

0,86 g (2,3 mmól) (5R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-onhoz 20 ml 1:1 arányú metanol:etil-acetát elegyet adtunk. Az elegybe szobahőmérsékleten, keverés közben 0,50 g (2,4 mmól) nátrium-perjodát 10 ml vízzel készített oldatát csepegtettük, és a kapott elegyet 3 órán át kevertük. A kivált sókat kiszűrtük, és etil-acetáttal mostuk. A szűrletet vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és szárazra pároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. 0,69 g cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 395 (MH⁺) [C₁₇H₁₆F₂N₄O₃S képletre].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,41 (szs, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,97 (szs, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,67 (szs, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,85 (szs, 2H), 5,19 (m, 1H), 5,75 (szs, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,79 (szs, 1H), 8,20 (szs, 1H).

86. példa

(5R)-3-[4-(3,6-Dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on előállítása

1,1 g (5,7 mmól) metánszulfonsav-(5R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3,5-difluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil-észter 5 ml vízmentes N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához 0,35 g (5,43 mmól) nátrium-ahidot adtunk. Az elegyet 18 órán át 60°C-on tartottuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük, és etil-acetáttal hígítottuk. Az elegyet vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároltuk. Az olajos anyagként kapott nyers azidvegyületet azonosítás nélkül 20 ml 1,4-dioxánban felvettük, az elegyhez 1,0 g (10,9 mmól) biciklo[2,2,1]hepta-2,5-diént adtunk, és az elegyet 12 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároltuk, és a maradékot szilikagélen



kromatografáltuk. Eluálószerként 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. 0,62 g cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 379 (MH⁺) [C₁₇H₁₆F₂N₄O₂S képlet-re].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,43 (szs, 2H), 2,83 (dd, 2H), 3,31 (szs, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,84 (d, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,98 (szs, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,79 (szs, 1H), 8,19 (szs, 1H).

A 85. és 86. példában felhasznált kiindulási anyagokat a 82. és 83. példában felhasznált kiindulási anyagok előállításához hasonlóan állítottuk elő.

87. példa

(5R)-3-[3,5-Difluor-4-(1(RS)-oxo-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(1,2,3-triazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on [(17) képletű vegyület] előállítása

20 ml 1:1 arányú metanol:etil-acetát elegyhez 0,48 g (1,3 mmól) (5R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on (a 88. példa szerint előállított vegyület) adtunk. Az elegybe szobahőmérsékleten, keverés közben 0,28 g (1,4 mmól) nátrium-perjodát 10 ml vízzel készített oldatát csepegtettük, és az elegyet 3 órán át kevertük. A kivált sókat kiszűrtük, és etil-acetáttal mostuk. A szűrletet vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és szárazra pároltuk. A maradékot diklór-metánból kristályosítottuk. 0,38 g cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 395 (MH⁺) [C₁₇H₁₆F₂N₄O₃S képlet-re].

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 2,41 (szs, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,67 (szs, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,88 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 5,76 (szd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,86 (s, 2H).

88. példa

(5R)-3-[4-(3,6-Dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3,5-difluor-fenil]-5-(1,2,3-triazol-2-il-metil)-oxazolidin-2-on [(18) képletű vegyület] előállítása

148 mg nátrium-hidrid (60 %-os olajos diszperzió, 3,7 mmól) 5 ml vízmentes



N,N-dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához nitrogén atmoszférában 0,26 g (3,7 mmól) 1,2,3-triazolt adtunk. Az elegyet 5 percig szobahőmérsékleten kevertük, majd 1,0 g (2,47 mmól) metánszulfonsav-(5R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3,5-difluor-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil-észtert (a 86. példa szerint kapott vegyület) adtunk hozzá. Az elegyet 3,5 órán át 75°C-on tartottuk, ezután szobahőmérsékletre hűtöttük, 100 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal hígítottuk, és kétszer 100 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist kétszer 50 ml vízzel és 100 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként 10 %-ról gradiens szerint 50 %-ra növekvő mennyiségű etil-acetátot tartalmazó hexán-izomerelegyet használtunk. 0,65 g cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ESP): 379 (MH⁺) [C₁₇H₁₆F₂N₄O₂S képletre].

NMR spektrum adatai (CDCl₃): 2,53 (m, 2H), 2,89 (dd, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,83 (m, 2H), 5,09 (m, 1H), 5,96 (szs, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

89. példa

(5R)-(3-Oxo-izoxazol-2-il-metil)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-pirid-4-il)-3,5-difluor-fenil]-oxazolidin-2-on [(19) képletű vegyület] előállítása

A PCT/GB99/01753 sz. nemzetközi szabadalmi bejelentés (WO 99/64417 sz. nemzetközi közzétételi irat) 4. referencia-példájában leírtak szerint előállított 5(R)-(hidroxi-metil)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-pirid-4-il)-3,5-difluor-fenil]-oxazolidin-2-ont a Mitsunobu reakciók körülményei között 3-hidroxi-izoxazollal reagáltatva 5(R)-(izoxazol-3-il-oxi-metil)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-pirid-4-il)-3,5-difluor-fenil]-oxazolidin-2-ont állítottunk elő (lásd az idézett nemzetközi szabadalmi bejelentés 5. referencia-példáját). A terméket oszlopkromatografálással tisztítottuk, majd klórhangyasav-1-klór-etil-észterrel reagáltattuk, és a reakcióelegyet feldolgoztuk. 5-(R)-(izoxazol-



-3-il-oxi-metil)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-pirid-4-il)-3,5-difluor-fenil]-oxazolidin-2-ont kaptunk (lásd az idézett nemzetközi szabadalmi bejelentés 6. referencia-példáját).

A Mitsunobu reakció során a 3-hidroxi-izoxazol - mint nukleofil reagens - az 5(R)-(hidroxi-metil)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-pirid-4-il)-3,5-difluor-fenil]-oxazolidin-2-onnal reagálva bizonyos mennyiségű 5(R)-(3-oxo-izoxazol-2-il-metil)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-pirid-4-il)-3,5-difluor-fenil]-oxazolidin-2-ont is képez. Ha a Mitsunobu reakcióban kapott terméket az idézett nemzetközi szabadalmi leírásban ismertetett klórhangyasav-1-klór-etil-észteres továbbreagáltatás és sósavas feldolgozás előtt nem tisztítjuk (például oszlopkromatografálással), a Mitsunobu reakció melléktermékéből ebben a lépésben 5(R)-(3-oxo-izoxazol-2-il-metil)-3-[4-(1,2,5-tetrahidro-pirid-4-il)-3,5-difluor-fenil]-oxazolidin-2-on-hidroklorid képződik. Az utóbbi vegyület jelenlétét totálkorrelációs NMR spektroszkópiai elemzéssel mutattuk ki: az izoxazolon gyűrű nitrogénatomjához kapcsolódó metilén szénatomjának 48 ppm-es kémiai eltolódása erre a kötésre volt jellemző. A vegyület jelenlétét rétegekromatográfiás tömegspektrometriával [LC-MS; (MH⁺ 378 - klorid)] is kimutattuk a következő mérési körülmények között: oszlop: 5 mm x 25 cm méretű, 0,46 mm belső átmérőjű C-18 Hichrom RPB oszlop; eluálószer: 650 ml víz, 350 ml acetonitril, 1 ml trifluor-ecetsav (biominőségű); áramlási sebesség: 1,5 ml/perc. A nitrogénatomon keresztül kapcsolódó piperidén-vegyület retenciós ideje 2,0 perc, az oxigénatomon keresztül kapcsolódó piperidén-vegyület retenciós ideje 3,25 perc volt.

90. példa

(5R)-(3-Oxo-izoxazol-2-il-metil)-3-[4-[1-(3-terc-butoxi-2(S)-hidroxi-propanoil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirid-4-il]-3,5-difluor-fenil]-oxazolidin-2-on [(20) képletű vegyület] előállítása

343 mmól 3-(terc-butoxi)-2(S)-hidroxi-propánkarbonsav dimetil-formamidos elegyéhez 20-25°C-on 264 mmól (5R)-(3-oxo-izoxazol-2-il-metil)-3-[4-(1,2,5,6-tetrahidro-pirid-4-il)-3,5-difluor-fenil]-oxazolidin-2-ont {lásd a PCT/GB99/01753 sz. nemzetköz-



zi szabadalmi bejelentés 6. referencia-példáját; a 89. példában ismertetett módon, az (5R)-(hidroxi-metil)-3-[4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluor-fenil]-oxazolidin-2-on 3-hidroxi-izoxazollal végzett Mitsunobu reakciójában kapott terméket tisztítás nélkül továbbreagáltatva kialakított vegyület} adtunk. Az elegyhez 0,4 ekvivalens 1-hidroxi-benzotriazol-hidrátot, és további (6 térfogatrésznyi mennyiség eléréséhez szükséges) dimetil-formamidot adtunk. Az oldatot nitrogén atmoszférában 16-18°C-ra hűtöttük, és 1,5 ekvivalens trietil-amint adtunk hozzá. Ezután az elegybe 1,4 ekvivalens 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid 1,5 térfogatrész vízzel készített oldatát csepegtettük, miközben a hőmérsékletet 25°C alatt tartottuk. A reakció körülbelül 1 óra alatt teljessé vált. Az elegyhez 1 térfogatrész terc-butil-metil-étert, majd 12 térfogatrész vizet adtunk, és 1 órán át erélyesen kevertük. A kapott szilárd anyagot kiszűrtük, vízzel és metil-terc-butil-éterrel mostuk, és csökkentett nyomáson 35-40°C-on szárítottuk.

A kapott 3,71 kg terméket 8,5 liter diklór-metánban oldva oszlopkromatográfiával tisztítottuk; eluálószerként 80:20 arányú etil-acetát/izohexán elegyet használtunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Fehér hab formájában 3,03 kg (82 %) 5-(R)-(izoxazol-3-il-oxi-metil)-3-{4-[1-(3-/terc-butoxi/-2(S)-hidroxi-propanoil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirid-4-il]-3,5-difluor-fenil}-oxazolidin-2-ont kaptunk. Az oszlopot 50,5 liter metanollal tovább eluáltuk, és az oldószert csökkentett nyomáson bepároltuk. 100 g barna, gumyszerű anyagot kaptunk, amit 500 ml etil-acetáttal eldörzsöltünk. Sötétsárga szilárd anyag formájában 100 g cím szerinti vegyületet kaptunk, amelynek jellemző spektrum-adatai a következők:

IR (KBr pasztilla): 1737 (C=O, oxazolidinon), 1683 (C=O, amid) cm^{-1} .

MS (MH^+) 522.

NMR (500 MHz), totálkorrelációs elemzéssel és heteronukleáris többszörös kvantum-koherencia spektrumokkal $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ korrelációként meghatározva: a metilén-



csoport szénatomja az izoxazon-gyűrű nitrogénatomjához kapcsolódik; ugyanis a 49 ppm-es kémiai eltolódás erre a kötésre jellemző.

91. példa

(5R)-(3-Oxo-izoxazol-2-il-metil)-3-{4-[1-(2(S),3-dihidroxi-propanoil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirid-4-il]-3,5-difluor-fenil}-oxazolidin-2-on [(21) képletű vegyület] előállítása

5,0 g, a 90. példa szerint kapott vegyületet 25 ml 4 mólos dioxános hidrogén-klorid oldatban szuszpendáltunk, és a szuszpenziót 24 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A kapott gumiszerű anyagot 20 ml dioxánnal mostuk, és 50 ml izobutanollal eldörzsöltük. A kapott szilárd anyagot kétszer 10 ml izobutanollal mostuk, és csökkentett nyomáson szárítottuk. Sárga szilárd anyag formájában 3,4 g cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (MH⁺) 466.

NMR (500 MHz), totálkorrelációs elemzéssel és heteronukleáris többszörös kvantum-koherencia spektrumokkal ¹H/¹³C korrelációként meghatározva: a metilén-csoport szénatomja az izoxazon-gyűrű nitrogénatomjához kapcsolódik; ugyanis a 47 ppm-es kémiai eltolódás erre a kötésre jellemző.

92. példa

Gyógyászati készítmények előállítása

Szokásos gyógyszer technológiai módszerekkel állítottuk elő a következő összetételű, (I) általános képletű vegyületet, in vivo körülmények között hidrolizálható észterét vagy ezek gyógyászatilag alkalmazható sóját (a továbbiakban: hatóanyag) tartalmazó gyógyászati készítményeket, amelyek a humán gyógyászatban terápiás vagy profilaktikus célokra használhatók fel:

(a) Tabletta:

Hatóanyag	500 mg/tabletta
Laktóz (Ph. Eur. minőségű)	430 "
Kroszkarmellóz-nátrium	40 "
Poli(vinil-pirrolidon)	20 "



Magnézium-sztearát	10	"
--------------------	----	---

(b) Tabletta:

Hatóanyag	100 mg/tabletta
-----------	-----------------

Laktóz (Ph. Eur. minőségű)	179	"
----------------------------	-----	---

Kroszkarmellóz-nátrium	12	"
------------------------	----	---

Poli(vinil-pirrolidon)	6	"
------------------------	---	---

Magnézium-sztearát	3	"
--------------------	---	---

(c) Tabletta:

Hatóanyag	50 mg/tabletta
-----------	----------------

Laktóz (Ph. Eur. minőségű)	229	"
----------------------------	-----	---

Kroszkarmellóz-nátrium	12	"
------------------------	----	---

Poli(vinil-pirrolidon)	6	"
------------------------	---	---

Magnézium-sztearát	3	"
--------------------	---	---

(d) Tabletta:

Hatóanyag	1 mg/tabletta
-----------	---------------

Laktóz (Ph. Eur. minőségű)	92	"
----------------------------	----	---

Kroszkarmellóz-nátrium	4	"
------------------------	---	---

Poli(vinil-pirrolidon)	2	"
------------------------	---	---

Magnézium-sztearát	1	"
--------------------	---	---

(e) Kapszula:

Hatóanyag	10 mg/kapszula
-----------	----------------

Laktóz (Ph. Eur. minőségű)	389	"
----------------------------	-----	---

Kroszkarmellóz-nátrium	100	"
------------------------	-----	---

Magnézium-sztearát	1	"
--------------------	---	---

(f) Injekció:

Hatóanyag	50 tömeg/térfogat %
-----------	---------------------

Izotóniás vizes oldat	ad	100 %
-----------------------	----	-------



(g) Injekció (például bólusz):

Hatóanyag		10 tömeg/térfogat %
Izotóniás vizes oldat	ad	100 %

(h) Injekció:

Hatóanyag		5 tömeg/térfogat %
Izotóniás vizes oldat	, ad	100 %

(i) Injekció (infúzióként is adható):

Hatóanyag		1 tömeg/térfogat %
Izotóniás vizes oldat	ad	100 %

A formálás megkönnyítésére puffereket, gyógyászatilag alkalmazható felület-aktív anyagokat, olajokat vagy segédoldószereket [így poli(etilén-glikol)-t, poli(propilén-glikol)-t, glicerint vagy etanolt], csúsztatószereket (így szilícium-dioxidot) vagy komplexképző szereket (így hidroxipropil- β -ciklodextrint vagy β -ciklodextrin-szulfobutil-étert) is használhatunk. A vízben való oldhatóság javítására kívánt esetben az (I) általános képletű vegyületeket például foszfolipiddel (így egy foszfo-kolin-származékkal) konjugálhatjuk, és így micelláris emulziót képezhetünk.

A felsorolt készítményeket jól ismert gyógyszer technológiai módszerekkel állíthatjuk elő, amelyekről például a következő közleményekben található útmutatás: Remington: The Science and Practice of Pharmacy I. és II. kötet [szerk.: A.R. Gennaro és mtsai, kiadó: Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania; 19. kiadás, 1995] és Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design [szerk.: M.E. Aulton; kiadó: Churchill Livingstone; 1. kiadás, 1988]. Az (a)-(d) pontban megadott összetételű tablettákra kívánt esetben szokásos módon bevonatot, például bélben oldódó cellulóz-acetát-ftalát bevonatot vihetünk fel.



Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, gyógyászati lag alkalmazható sóik és in vivo körülmények között hidrolizálható észtereik - a képletben

HET a molekula további részéhez nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, (i) 1-3 további nitrogén heteroatomot vagy (ii) egy további oxigén vagy kén heteroatomot és adott esetben egy további nitrogén heteroatomot tartalmazó, ötagú heteroaril-gyűrűt jelent, ami gyűrűtag-szénatomon adott esetben oxo- vagy tioxo-szubsztituenst hordoz, és/vagy gyűrűtag-szénatomon adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenst hordoz, és/vagy szubsztituálható gyűrűtag-nitrogénatomon adott esetben 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenst hordoz, feltéve, hogy ezáltal a gyűrű nem kvaternerizálódik; vagy

HET a molekula további részéhez nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, a molekula további részéhez kapcsolódó nitrogénatomot is beleértve összesen legfö l j e b b három nitrogén heteroatomot tartalmazó hattagú heteroaril-gyűrűt jelent, ami gyűrűtag-szénatomon oxo- vagy tioxo-szubsztituenst hordoz, és adott esetben bármely szubsztituálható szénatomon egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenst hordoz; és

Q (Q1) - (Q9) általános képletű csoportot jelent, amelyekben

R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy fluoratomot jelent;

A_1 szénatomot vagy nitrogénatomot jelent;

B_1 oxigénatomot vagy kénatomot jelent, vagy a (Q9) csoportban NH csoportot is jelenthet;

X_q oxigénatomot, kénatomot vagy $N-R^1$ csoportot jelent, ahol R^1 hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot képvisel; mimellett

a (Q7) csoportban az egyedi A_1 szimbólumok azzal a feltétellel jelentenek egymástól függetlenül szén- vagy nitrogénatomot, hogy a hattagú gyűrű legfö l j e b b két

nitrogén heteroatomot tartalmazhat, T bármely A_1 atomnál kapcsolódhat a (Q7) csoporthoz, ha az adott A_1 atom szénatom, és a (Q7) csoport az öttagú gyűrűben A_1 és B_1 között elhelyezkedő szénatomon, vagy ha A_1 szénatomot jelent, az A_1 helyén álló szénatomon keresztül kapcsolódik a molekula többi részéhez;

a (Q8) csoport esetén T a két lehetséges gyűrűtag-szénatom bármelyikénél kapcsolódhat az öttagú gyűrűhöz, és a (Q8) csoport a benzolgyűrűben feltüntetett kötés két oldalán elhelyezkedő szénatomok bármelyikén keresztül kapcsolódhat a molekula többi részéhez; és

a (Q9) csoport a hattagú gyűrűben feltüntetett kötés két oldalán elhelyezkedő szénatomok bármelyikén keresztül kapcsolódhat a molekula többi részéhez; és T az alábbi (TA) - (TD) pontokban felsorolt csoportokat jelenti (a felsorolandó csoportokban szereplő AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 és CY2 szimbólumok jelentését külön közöljük):

(TA) T a következő csoportokat jelenti:

(TAa) AR1, AR1-(1-4 szénatomos alkil)-, szénatomon keresztül kapcsolódó AR2, AR3 csoport;

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

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

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

(TAe) AR1-S(O)_q-, AR2-S(O)_q-, AR3-S(O)_q- csoport, amelyekben q értéke 0, 1 vagy 2;

(TAf) 1, 2 vagy 3 nitrogénatomot tartalmazó, nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, adott esetben szubsztituált, teljesen telítetlen öttagú heteroaril-gyűrűrendszer;

(TAg) szénatomon keresztül kapcsolódó tropol-3-on- vagy tropol-4-on-csoport, amihez adott esetben a kapcsolódás pontjával nem szomszédos helyzetben szubsztituens(ek) kapcsolódhat(nak); vagy

(TB) T a következő csoportokat jelenti:



(TBa) halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amihez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkanoil-, ciano-, halogén-, trifluor-metil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, -NRvRw, (1-6 szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, N-(1-4 szénatomos alkil)-N-(1-4 szénatomos alkanoil)-amino-, 1-4 szénatomos alkil-S(O)_q- (ahol q értéke 0, 1 vagy 2), CY1, CY2 és/vagy AR1 szubsztituens kapcsolódhat;

(TBb) -NRv¹Rw¹ csoport;

(TBc) etenil-, 2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-ciano-etenil-, 2-ciano-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-nitro-etenil-, 2-nitro-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil]-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil]-etenil-, 2-(AR1)-etenil- vagy 2-(AR2)-etenil-csoport;

(TBd) R¹⁰CO-, R¹⁰S(O)_q- (ahol q értéke 0, 1 vagy 2) vagy R¹⁰CS- csoport, amelyekben R¹⁰ az alábbi (TBda)-(TBdc) pontokban felsorolt csoportokat jelenti:

(TBda) CY1 vagy CY2 csoport;

(TBdb) hidrogénatom vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, trifluor-metil-, -NRvRw, etenil-, 2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-ciano-etenil-, 2-ciano-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-nitro-etenil-, 2-nitro-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil]-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil]-etenil-, 2-(AR1)-etenil- vagy 2-(AR2)-etenil-csoport; vagy

(TBdc) 1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő, a (TBa) pontban megadott szubsztituens vagy (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p-NH- vagy (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p(1-4 szénatomos alkil)N-szubsztituens kapcsolódhat (az utóbbiakban p értéke 1 vagy 2);

és a (TB) pontban felsorolt csoportokban Rv hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot, Rw hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot, Rv¹ hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoportot, míg Rw¹ hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-,



(1-4 szénatomos alkil)-CO- vagy (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- csoportot jelent (az utóbbiban q értéke 1 vagy 2); vagy

(TC) T a következő csoportokat jelenti:

(TCa) adott esetben szubsztituált, adott esetben oxidált, teljesen telített, egy oxigén-, kén- vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó négytagú monociklusos gyűrű, amely gyűrűtag nitrogénatomon vagy gyűrűtag sp³ szénatomon keresztül kapcsolódik;

(TCb) adott esetben szubsztituált, adott esetben oxidált, egy oxigén-, kén- vagy nitrogén heteroatomot tartalmazó öttagú, monociklusos gyűrű, amely gyűrűtag nitrogénatomon vagy gyűrűtag sp³ vagy sp² szénatomon keresztül kapcsolódik, és a gyűrű (az adott esetben jelenlévő kapcsoló sp² szénatom kötéseit kivéve) teljesen telített;

(TCc) adott esetben szubsztituált, adott esetben oxidált, egy vagy két oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó hat- vagy héttagú monociklusos gyűrű, amely gyűrűtag nitrogénatomon vagy gyűrűtag sp³ vagy sp² szénatomon keresztül kapcsolódik, és a gyűrű (az adott esetben jelenlévő kapcsoló sp² szénatom kötéseit kivéve) teljesen telített; vagy

(TD) T a következő csoportokat jelenti:

(TDa) kizárólagos gyűrűtag heteroatomokként 0, 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmazó biciklusos spiro-szerkezetű gyűrűrendszer, amely szerkezetileg egy, a molekula további részéhez gyűrűtag nitrogénatomon vagy gyűrűtag sp³ vagy sp² szénatomon keresztül kapcsolódó, öt- vagy hattagú gyűrűből és ehhez a kapcsolódás helyével szomszédostól eltérő helyzetben spiro-szénatomon keresztül kapcsolódó 3-, 4- vagy 5-tagú gyűrűből áll, és a biciklusos gyűrűrendszer

(i) az adott esetben jelenlévő kapcsoló sp² szénatom kötéseit kivéve teljesen telített,

(ii) a gyűrűrendszerben egy -N(Rc)- csoportot tartalmaz a kapcsolódás helyétől legalább két szénatommal távolabb, ha a molekula többi részéhez való kapcsolódás gyűrűtag nitrogénatomon vagy sp² szénatomon keresztül történik, vagy egy esetleges



szubsztituensben, a kapcsolódás helyével nem szomszédos helyzetben, egy -N(Rc)- csoportot tartalmaz, és

(iii) adott esetben valamely szubsztituálható gyűrűtag szénatomon további szubsztituensst hordoz; vagy

(Tbd) a molekula többi részéhez gyűrűtag nitrogénatomon vagy gyűrűtag sp^2 vagy sp^3 szénatomon keresztül kapcsolódó, szerkezetében 1, 2 vagy 3 szénatomból álló hidat tartalmazó, 0, 1 vagy 2 gyűrűtag nitrogénatomot és adott esetben egy további oxigén- vagy kén-heteroatomot tartalmazó, 7-, 8- vagy 9-tagú biciklusos gyűrűrendszer, amely

(i) az adott esetben jelenlévő kapcsoló sp^2 szénatom kötéseit kivéve teljesen telített;

(ii) a gyűrűrendszerben egy -O- vagy -S- heteroatomot vagy egy -N(Rc)- csoportot tartalmaz a kapcsolódás helyétől legalább két szénatommal távolabb, ha a molekula többi részéhez való kapcsolódás gyűrűtag nitrogénatomon vagy sp^2 szénatomon keresztül történik, vagy egy esetleges szubsztituensben, a kapcsolódás helyével nem szomszédos helyzetben, egy -N(Rc)- csoportot tartalmaz, és

(iii) adott esetben valamely szubsztituálható gyűrűtag szénatomon további szubsztituensst hordoz;

és a fentiekben felsorolt csoportokban Rc az alábbi (Rc1)-(Rc5) pontokban felsorolt csoportokat jelenti:

(Rc1) 1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyhez adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkanoil-szubsztituens kapcsolódhat (a geminális diszubsztitúciót is beleértve), és/vagy amely ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-, az AR-csoportoknál közlendő módon szubsztituált fenil- vagy (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- csoporttal (az utóbbiban q értéke 0, 1 vagy 2) monoszubsztituálva lehet; vagy amelynek bármely szénatomjához - az alkillánc első szénatomját kivéve - adott esetben egy vagy több hidroxilcsoport és/vagy fluoratom kapcsolódhat (a geminális diszubsztitúciót is beleértve), és/vagy adott esetben a követke-



ző csoportokkal monoszubsztituálva lehet: oxocsoport, -NR_vR_w csoport (ahol R_v és R_w egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent), (1-6 szénatomos alkanoil)-amino-csoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-csoport, N-(1-4 szénatomos alkil)-N-(1-6 szénatomos alkanoil)-amino-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p-NH- vagy (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p-(1-4 szénatomos alkil)N-csoport (az utóbbiakban p értéke 1 vagy 2);

(R_{c2}) R¹³CO-, R¹³SO₂- vagy R¹³CS- csoport, amelyekben R¹³ az alábbi (R_{c2a})-(R_{c2e}) pontokban felsorolt csoportokat jelenti:

(R_{c2a}) AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 vagy CY2 csoport;

(R_{c2b}) hidrogénatom, -NR_vR_w csoport (amelyben R_v és R_w egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent), vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, trifluor-metil-, etenil-, 2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-ciano-etenil-, 2-ciano-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-nitro-etenil-, 2-nitro-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil]-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil]-etenil-, 2-(AR1)-etenil-, 2-(AR2)-etenil- vagy 2-(AR2a)-etenil- csoport;

(R_{c2c}) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amelyhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig hidroxil-, 1-10 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-, 1-4 szénatomos alkanoil-, foszforil- [-O-P(O)(OH)₂], mono-(1-4 szénatomos alkoxi)-foszforil-, di-(1-4 szénatomos alkoxi)-foszforil-, foszfiril- [-O-P(OH)₂], mono-(1-4 szénatomos alkoxi)-foszfiril-, di-(1-4 szénatomos alkoxi)-foszfiril- és/vagy aminocsoport kapcsolódhat (a geminális diszubsztitúciót is beleértve), és/vagy amely adott esetben a következőkben felsorolt csoportok bármelyikével monoszubsztituálva lehet: foszfonátcsoportok [foszfono, -P(O)(OH)₂ és mono- és di-(1-4 szénatomos alkoxi)-származékai], foszfinátcsoportok [-P(OH)₂ és mono- és di-(1-4 szénatomos alkoxi)-származékai], halogénatom, ciano-, trifluor-metil-, (1-4 szénato-



mos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, (1-6 szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, N-(1-4 szénatomos alkil)-N-(1-6 szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p-NH-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p(1-4 szénatomos alkil)N-, (fluorozott 1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p-NH-, (fluorozott 1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p(1-4 szénatomos alkil)N-, CY1, CY2, AR1, AR2, AR3, AR1-O-, AR2-O-, AR3-O-, AR1-S(O)_q-, AR2-S(O)_q-, AR3-S(O)_q-, AR1-NH-, AR2-NH-, AR3-NH- csoport (a felsoroltakban p értéke 1 vagy 2 és q értéke 0, 1 vagy 2), továbbá az AR2 és AR3 csoportot tartalmazó csoportoknak megfelelő, AR2a, AR2b, AR3a és AR3b csoportot tartalmazó csoportok; továbbá olyan (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- csoport, amelynek alkilcsoportja adott esetben a következőkben felsorolt csoportok bármelyikével monoszubsztituálva lehet: hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, foszforilcsoportok [-O-P(O)(OH)₂ és mono- és di-(1-4 szénatomos alkoxi)-származékai], foszfirilcsoportok [-O-P(OH)₂ és mono- és di-(1-4 szénatomos alkoxi)-származékai], halogénatom, amino-, ciano-, trifluor-metil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, karboxil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, (1-6 szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, N-(1-4 szénatomos alkil)-N-(1-6 szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p-NH-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_p(1-4 szénatomos alkil)N-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q-, AR1-S(O)_q-, AR2-S(O)_q-, AR3-S(O)_q- csoport, továbbá az AR2 és AR3 csoportot tartalmazó csoportoknak megfelelő, AR2a, AR2b, AR3a és AR3b csoportot tartalmazó csoportok (a felsoroltakban p és q értéke a fenti);



(Rc2d) $R^{14}C(O)O$ -(1-6 szénatomos alkil)-csoport, amelyben R^{14} AR1 csoportot, AR2 csoportot, az alkilcsoporton adott esetben karboxil- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal szubsztituált (1-4 szénatomos alkil)-amino-csoportot, benzil-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot, vagy adott esetben az (Rc2c) pontban megadottak szerint szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoportot jelent;

(Rc2e) $R^{15}O$ - csoport, amelyben R^{15} benzilcsoportot, adott esetben az (Rc2c) pontban megadottak szerint szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot vagy CY1, CY2 vagy AR2b csoportot jelent;

(Rc3) hidrogénatom, ciano-, 2-ciano-etenil-, 2-ciano-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkil)-amino-karbonil]-etenil-, 2-[(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil]-etenil-, 2-nitro-etenil-, 2-nitro-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-, 2-(AR1)-etenil- vagy 2-(AR2)-etenilcsoport, vagy (Rc3a) képletű csoport, amelyben

$X^{00}-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-NHR^{17}$ vagy $-N(R^{17})_2$ csoportot jelent, és az $-NHR^{17}$ és $-N(R^{17})_2$ csoportban R^{17} hidrogénatomot, míg az $-OR^{17}$, $-SR^{17}$ és $-NHR^{17}$ csoportban R^{17} 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy AR2 csoportot képvisel, és

R^{16} ciano-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 4-7 szénatomos cikloalkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkanoil- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot jelent;

(Rc4) tritil-, AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a vagy AR3b csoport; vagy

(Rc5) $RdOC(Re)=CH(C=O)-$, $RfC(=O)-C(=O)-$, $RgN=C(Rh)-C(=O)-$ vagy

$RiNH-C(Rj)=CHC(=O)-$ csoport, amelyekben Rd 1-6 szénatomos alkilcsoportot és Re hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy Rd és Re együtt 3-4 szénatomos alkilén-láncot alkot, Rf hidrogénatomot, $-NRvRw$ csoportot (amelyben Rv és Rw egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent), vagy 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkoxi)-, hidroxil-(2-6 szénatomos alkoxi)-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-



-(2-6 szénatomos alkoxi)- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(2-6 szénatomos alkoxi)-csoportot jelent, Rg 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoportot jelent, Rh hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, Ri hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, AR1, AR2, AR2a vagy AR2b csoportot jelent, és Rj hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

és a fentiekben felsorolt csoportokban

AR1 adott esetben szubsztituált fenil- vagy naftilcsoportot jelent;

AR2 adott esetben szubsztituált, teljesen telítetlen (azaz a maximális lehetséges számú telítetlen kötést tartalmazó), legföljebb 4 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, O-O, O-S vagy S-S kötést azonban nem tartalmazó, öt- vagy hattagú monociklusos heteroaril-csoportot jelent, amely gyűrűtag szénatomon vagy (ha ezáltal a gyűrű nem kvaternerizálódik) gyűrűtag nitrogénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

AR2a az AR2 csoport részlegesen hidrogénezett (azaz a gyűrűben a maximálisnál kevesebb telítetlen kötést tartalmazó) variánsát jelenti, amely gyűrűtag szénatomon vagy (ha ezáltal a gyűrű nem kvaternerizálódik) gyűrűtag nitrogénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

AR2b az AR2 csoport teljesen hidrogénezett (azaz a gyűrűben telítetlen kötést nem tartalmazó) variánsát jelenti, amely gyűrűtag szénatomon vagy gyűrűtag nitrogénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

AR3 adott esetben szubsztituált, teljesen telítetlen (azaz a maximális lehetséges számú telítetlen kötést tartalmazó), legföljebb 4 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, O-O, O-S vagy S-S kötést azonban nem tartalmazó, 8-, 9- vagy 10-tagú biciklusos heteroaril-gyűrűrendszert jelent, amely a két gyűrű bármelyik gyűrűtag szénatomján keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

AR3a az AR3 csoport részlegesen hidrogénezett (azaz a gyűrűben a maximálisnál kevesebb telítetlen kötést tartalmazó) variánsát jelenti, amely a két gyűrű bármelyiké-



ben lévő gyűrűtag szénatomon vagy (ha ezáltal a gyűrű nem kvaternerizálódik) gyűrűtag nitrogénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

AR3b az AR3 csoport teljesen hidrogénezett (azaz a gyűrűben telítetlen kötést nem tartalmazó) variánsát jelenti, amely a két gyűrű bármelyikében lévő gyűrűtag szénatomon vagy gyűrűtag nitrogénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

AR4 adott esetben szubsztituált, teljesen telítetlen (azaz a maximális lehetséges számú telítetlen kötést tartalmazó), legföljebb 4 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, O-O, O-S vagy S-S kötést azonban nem tartalmazó, 13- vagy 14-tagú triciklusos heteroaril-csoportot jelent, amely a három gyűrű bármelyikében lévő gyűrűtag szénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

AR4a az AR4 csoport részlegesen hidrogénezett (azaz a gyűrűben a maximálisnál kevesebb telítetlen kötést tartalmazó) variánsát jelenti, amely a három gyűrű bármelyikében lévő gyűrűtag szénatomon vagy (ha ezáltal a gyűrű nem kvaternerizálódik) gyűrűtag nitrogénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez;

CY1 adott esetben szubsztituált ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoportot jelent; és

CY2 adott esetben szubsztituált ciklopentenil- vagy ciklohexenilcsoportot jelent.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag alkalmazható sóik és in vivo körülmények között hidrolizálható észterei, amelyekben **Q** egy (Q1) általános képletű csoportot, és ebben R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy fluoratomot jelent, és a (TCa)-(TCc) pontban meghatározott csoportok (TC1), (TC2), (TC3) vagy (TC4) általános képletű csoportokat jelentenek, ahol a (TC1) általános képletű csoportban $>A_3-B_3- >C(R_q)-CH(R_r)$ csoportot, G pedig -O-, -S-, -SO-, -SO₂- vagy $>N(R_c)$ csoportot jelent;

a (TC2) általános képletű csoportban m_1 értéke 0, 1 vagy 2; $>A_3-B_3- >C=C(R_r)$ vagy $>C(R_q)-CH(R_r)$ csoportot, G pedig -O-, -S-, -SO-, -SO₂- vagy $>N(R_c)$ csoportot jelent;



a (TC3) általános képletű csoportban m_1 értéke 0, 1 vagy 2; $>A_3-B_3-$ $>C(R_q)-CH(R_r)-$ csoportot jelent (amelyben R_q és R_r nem jelenthet azonosan hidrogénatomot), és G -O-, -S-, -SO-, -SO₂- vagy $>N(R_c)$ csoportot jelent; és

a (TC4) általános képletű csoportban n_1 értéke 1 vagy 2, o_1 értéke 1 vagy 2, és $n_1 + o_1$ értéke 2 vagy 3; $>A_3-B_3-$ $>C=C(R_r)-$ vagy $>C(R_q)-CH(R_r)-$ vagy $>N-CH_2-$ csoportot jelent; G -O-, -S-, -SO-, -SO₂- vagy $>N(R_c)$ csoportot jelent; és R_p hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot (az $>A_3-B_3-$ által meghatározott ilyen szubsztitúciótól eltérően) vagy hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-csoportot jelent; és

a (TC1), (TC2) és (TC4) általános képletű csoportban m_1 , n_1 és o_1 értéke a fenti; és $>A_3-B_3-$ $>N-CH_2-$ csoportot és ugyanakkor G $>C(R^{11})(R^{12})$, $>C=O$, $>C-OH$, $>C-(1-4$ szénatomos alkoxi), $>C=N-OH$, $>C=N-(1-4$ szénatomos alkoxi), $>C=N-N-CO-(1-4$ szénatomos alkoxi), $>C=N-NH-(1-4$ szénatomos alkil) vagy $>C=N-N(1-4$ szénatomos alkil)₂ csoportot jelent, és az utóbbi két csoportban szereplő 1-4 szénatomos alkilcsoportokhoz adott esetben hidroxil-szubsztituens kapcsolódhat;

és a felsorolt képletekben

$>$ két egyszeres kötést jelent,

R_q hidrogénatomot, halogénatomot vagy hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-csoportot jelent;

R_r hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és ha egy csoportban egynél több R_r csoport szerepel, ezek jelentése azonos vagy eltérő lehet;

R^{11} hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-, fluorozott 1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkil)-tio-(1-4 szénatomos alkil)- vagy hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot jelent, és

$R^{12} -[C(R_r)(R_r)]_{m_2}-N(R_r)(R_c)$ csoportot jelent, amelyben m_2 értéke 0, 1 vagy 2,

és



a G , $>A_3-B_3$ - és R_p által meghatározott gyűrű-szubsztitúciókon kívül minden egyes gyűrűrendszer az $>A_3$ kapcsolódási helyével nem szomszédos szénatomon adott esetben még legföljebb két azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedíg 1-4 szénatomos alkilcsoportot, fluorozott 1-4 szénatomos alkilcsoportot (a trifluor-metil-csoportot is beleértve), (1-4 szénatomos alkil)-tio-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot, aminocsoportot, amino-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-csoportot, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot, karboxilcsoportot, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot, AR-oxi-metil-csoportot, AR-tio-metil-csoportot, oxocsoportot ($=O$) [attól eltérően, amikor $G >N-R_c$ csoportot és ebben R_c az (Rc2) pontban meghatározott csoportot jelent] vagy az R_c csoport jelentésénél meghatározott csoportot hordozhat, továbbá ha G -O- vagy -S- csoportot jelent, még hidroxil- vagy halogén-szubsztituens is hordozhat, és a felsorolt képletekben

AR adott esetben szubsztituált fenil-, adott esetben szubsztituált fenil-(1-4 szénatomos alkil)-, adott esetben szubsztituált naftil-, adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heteroaril-csoportot, vagy a gyűrűrendszert alkotó gyűrűk bármelyikénél kapcsolódó, adott esetben szubsztituált 5/6 vagy 6/6 biciklusos heteroaril-gyűrűrendszert jelent, ahol a mono- és biciklusos heteroaril-gyűrűrendszerek gyűrűtag szénatomnál kapcsolódnak a molekula további részéhez, és adott esetben (részlegesen) hidrogénezve lehetnek, és

R_c az 1. igénypontban az (Rc1)-(Rc5) pontokban felsorolt csoportokat jelenti.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, gyógyászati alkalmazható sóik és in vivo körülmények között hidrolizálható észterek, amelyekben az AR csoporthoz adott esetben kapcsolódó egy vagy több szubsztituens egymástól függetlenül halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-, nitro-, karbamoil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, di-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénato-



mos alkil)-amino-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- (ahol q értéke 0, 1 vagy 2), karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, 1-4 szénatomos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)₂-amino-, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-, benzoil-amino-, furán-, pirrol-, pirazol-, imidazol-, triazol-, pirimidin-, piridazin-, piridin-, izoxazol-, oxazol-, izotiazol-, tiazol-, tiofén-, hidroxi-imino-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkoxi)-imino-(1-4 szénatomos alkil)-, hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-, halogén-(1-4 szénatomos alkil)-, nitro-(1-4 szénatomos alkil)-, amino-(1-4 szénatomos alkil)-, ciano-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkánszulfonamido-, amino-szulfonil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil- és/vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-csoport és/vagy adott esetben legfőljebb három halogén-, 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy ciano-szubsztituenst hordozó fenilcsoport lehet.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag alkalmazható sóik és in vivo körülmények között hidrolizálható észtereik, amelyekben a (TCa)-(TCc) pontban meghatározott csoportok és a (TC1)-(TC4) általános képletű csoportok (TC5)-(TC11) általános képletű csoportokat jelentenek, és ezekben R_c jelentése az 1. igénypontban megadott.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek szűkebb körét képező (IC) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag alkalmazható sóik és in vivo körülmények között hidrolizálható észtereik - a képletben

HET az 1-4. igénypontok bármelyikében megadott csoportokat jelenti;

R² és **R³** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy fluoratom;

Rp1 és **Rp2** egymástól függetlenül hidrogénatomot, AR-oxi-metil- vagy AR-tio-metil-csoportot [amelyekben Ar fenil-, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-, naftil-, furán-, pirrol-, pirazol-, imidazol-, triazol-, pirimidin-, piridazin-, piridin-, izoxazol-, oxazol-, izotiazol-, tiazol- vagy tioféncsoportot jelent], vagy 1-4 szénatomos alkil-, karboxil-, (1-4



szénatomos alkoxi)-karbonil-, hidroxi-metil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-metil- vagy karbamoilcsoportot jelent; és

R_{cp} ciano-, pirimidin-2-il-, 2-ciano-etenil-, 2-ciano-2-(1-4 szénatomos alkil)-etenil-csoportot, R_fC(=O)C(=O) csoportot (amelyben R_f 1-6 szénatomos alkoxics csoportot jelent) vagy R^{10p}CO-, R^{10p}SO₂- vagy R^{10p}CS- csoportot jelent, és az utóbbiakban **R^{10p}** jelentése hidrogénatom, adott esetben egy vagy több hidroxi- és/vagy aminos csoporttal szubsztituált vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_q- (ahol q értéke 0, 1 vagy 2), (1-4 szénatomos alkil)-S(O)_pNH- (ahol p értéke 1 vagy 2), (1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-4 szénatomos alkanoil-, naftoxi- vagy (2-6 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal monoszubsztituált 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy imidazol-, triazol-, pirimidin-, piridazin-, piridin-, izoxazol-, oxazol-, izotiazol-, tiazol-, pirido-imidazol-, pirimido-imidazol-, kinoxalin-, kinazolin-, ftalazin-, cinnolin- vagy naftiridin-csoport, vagy R^{11p}C(O)O(1-6 szénatomos alkil)-csoport, amelyben R^{11p} 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (IC) általános képletű vegyületek, gyógyászati lag alkalmazható sóik és in vivo körülmények között hidrolizálható észtereik, amelyekben HET triazol- vagy tetrazolcsoportot jelent.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek következő képviselői:
 (5R)-3-{4-[1-(2-hidroxi-acetil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3,5-difluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on,
 (5R)-3-{4-[1-((2S)-2,3-dihidroxi-propionil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3,5-difluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on,
 (5R)-3-{4-[1-(2-hidroxi-acetil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on,
 (5R)-3-{4-[1-((2S)-2,3-dihidroxi-propionil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-fluor-fenil}-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on,



és gyógyászatilag alkalmazható sóik és in vivo körülmények között hidrolizálható észterek.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közé tartozó (5R)-3-[3,5-difluor-4-(3,6-dihidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-5-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-oxazolidin-2-on.

9. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, továbbá gyógyászatilag alkalmazható sóik és in vivo körülmények között hidrolizálható észterek előállítására, azzal *jellemezve*, hogy

(a) egy (I) általános képletű vegyületbe megfelelő szubsztituenst viszünk be vagy egy meglévő szubsztituenst módosítunk; vagy

(b) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben Y előre kialakított kilépő szubsztituenst, előnyösen klóratomot vagy mezilátcsoportot, vagy a reakció - így a Mitsunobu reakció - körülményei között kialakuló kilépő csoportot jelent - egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletben HET egy HET-H képletű szabad bázist vagy a szabad bázisból képezett HET⁻ képletű aniont jelenti -; vagy

(c) egy (IV) általános képletű vegyületet - a képletben Z izocianát-, amin- vagy uretáncsoportot jelent - egy (V) általános képletű epoxiddal reagáltatunk; vagy

(d) HET helyén 1,2,3-triazol-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben Y azidcsoportot jelent - cikloaddíciónak vetünk alá;

majd kívánt esetben

(i) az esetlegesen jelenlévő védőcsoport(ka)t eltávolítjuk;

(ii) gyógyászatilag alkalmazható sót képezünk; és/vagy

(iii) in vivo körülmények között hidrolizálható észtert képezünk.

10. Eljárás antibakteriális hatás előidézésére melegvérűek szervezetében, azzal *jellemezve*, hogy a melegvérűnek az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet, in vivo körülmények között hidrolizálható észterét vagy ezek gyógyászatilag alkalmazható sóját adjuk be hatásos mennyiségben.



11. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, in vivo körülmények között hidrolizálható észterek és ezek gyógyászatilag alkalmazható sóik gyógyszerként való felhasználásra.

12. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, in vivo körülmények között hidrolizálható észterek és ezek gyógyászatilag alkalmazható sóinak felhasználása melegvérűeken antibakteriális hatást kifejtő gyógyszerkészítmények előállításához.

13. Gyógyászati készítmény, amely az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet, ennek in vivo körülmények között hidrolizálható észterét vagy ezek gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza, gyógyászatilag alkalmazható hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

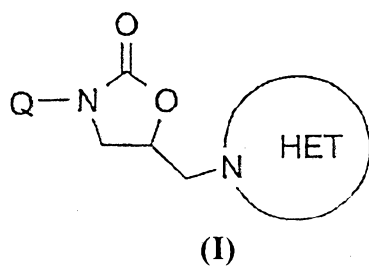
A bejelentő helyett

a meghatalmazott:

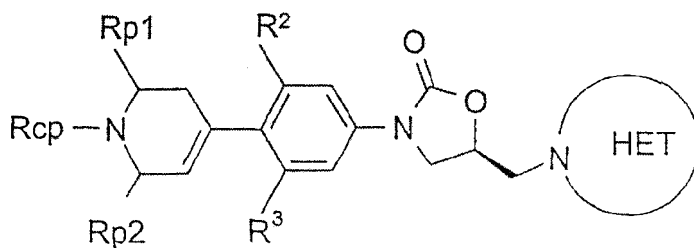
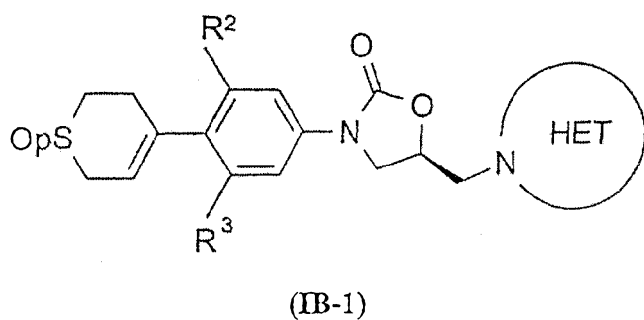
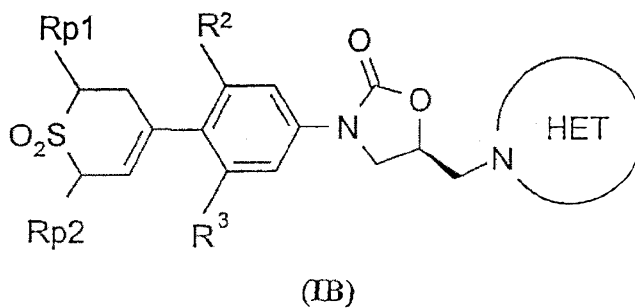
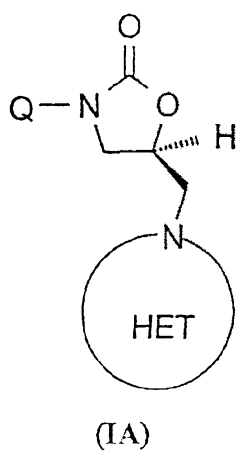
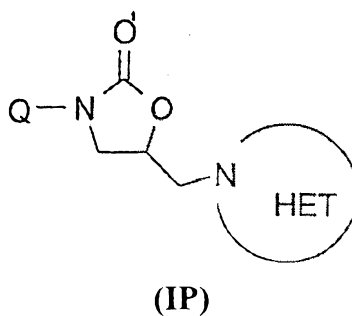
Dr. Jaisovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Kózsarejtő u. 24.
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506

Dr. Jaisovszky Györgyné

2003.02.26. PK

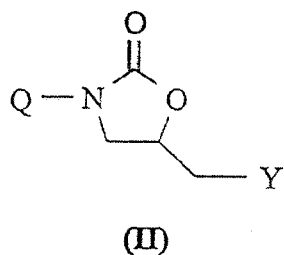


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



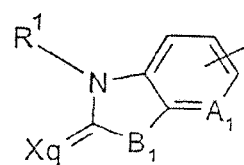
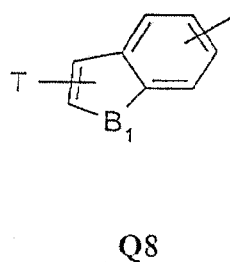
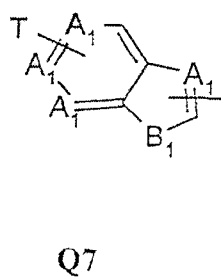
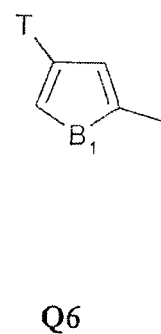
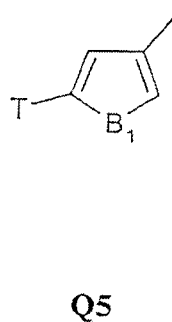
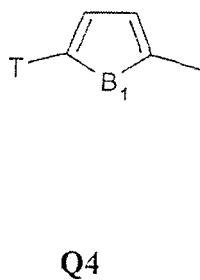
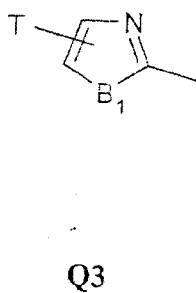
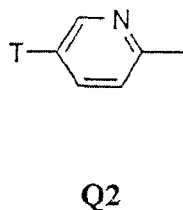
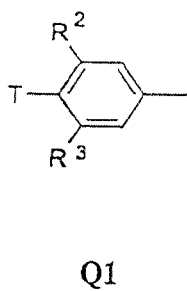
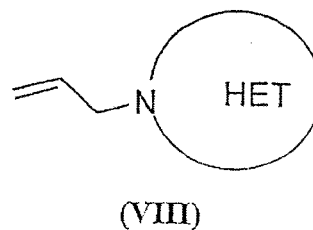
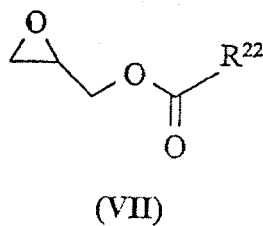
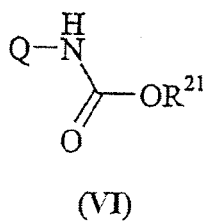
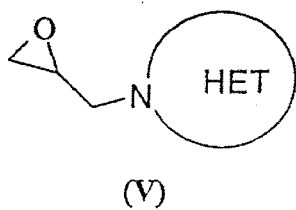
Dr. Jalsoveczky Györgyné
örv. véd.
1093 Budapest, Kozraktár u. 24
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

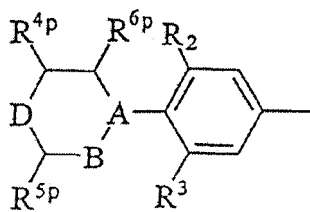


HET
(III)

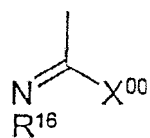
Q-Z
(IV)



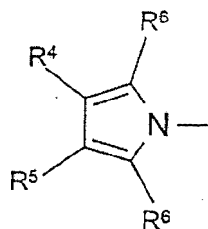
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



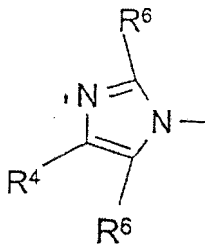
Q10



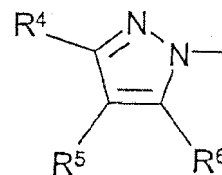
Rc3a



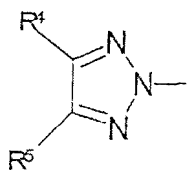
(TAf1)



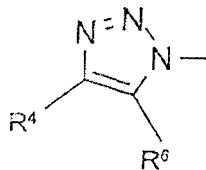
(TAf2)



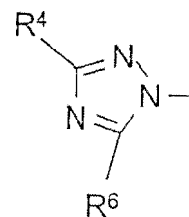
(TAf3)



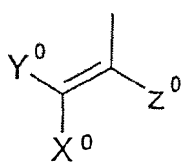
(TAf4)



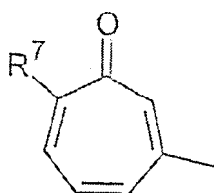
(TAf5)



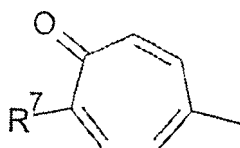
(TAf6)



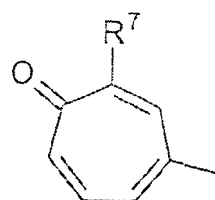
TAfa1



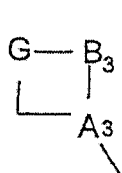
(TAg1)



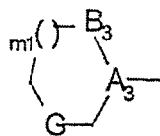
(TAg2)



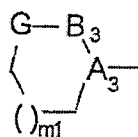
(TAg3)



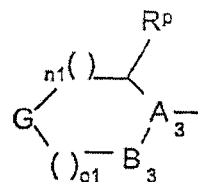
(TC1)



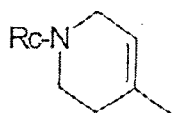
(TC2)



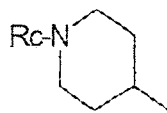
(TC3)



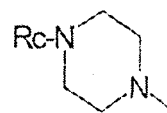
(TC4)



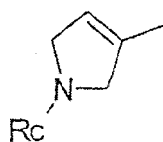
(TC5)



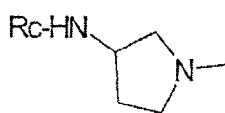
(TC6)



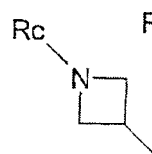
(TC7)



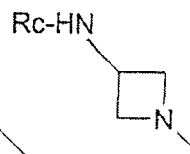
(TC8)



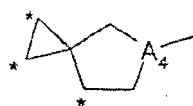
(TC9)



(TC10)



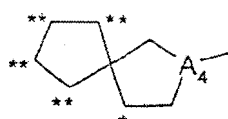
(TC11)



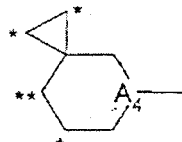
(TDa1)



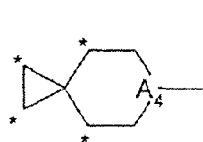
(TDa2)



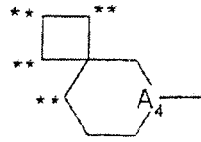
(TDa3)



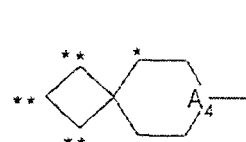
(TDa4)



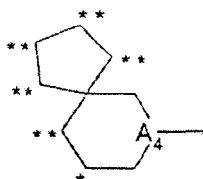
(TDa5)



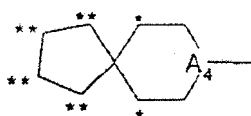
(TDa6)



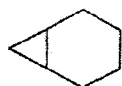
(TDa7)



(TDa8)



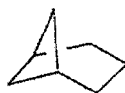
(TDa9)



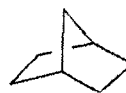
[4,1,0]
(TDb1)



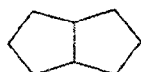
[3,2,0]
(TDb2)



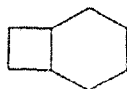
[3,1,1]
(TDb3)



[2,2,1]
(TDb4)



[3,3,0]
(TDb5)



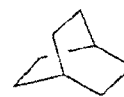
[4,2,0]
(TDb6)



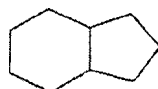
[4,1,1]
(TDb7)



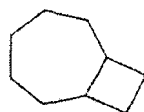
[3,2,1]
(TDb8)



[2,2,2]
(TDb9)



[4,3,0]
(TDb10)



[5,2,0]
(TDb11)



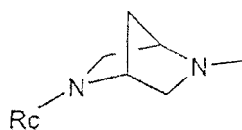
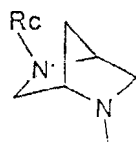
[4,2,1]
(TDb12)



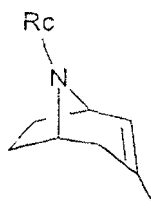
[3,3,1]
(TDb13)



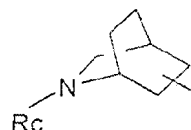
[3,2,2]
(TDb14)



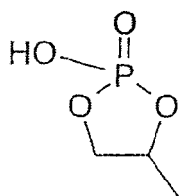
[2,2,1]
(TDb4a & b)



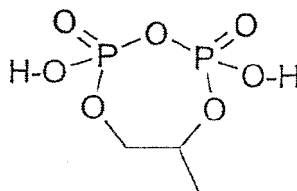
[3,2,1]
(TDb8)



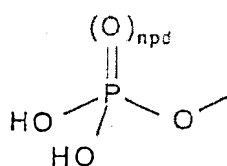
[2,2,2]
(TDb9)



(PD1)



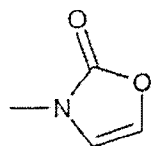
(PD2)



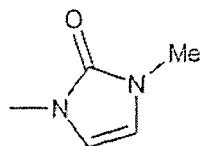
(PD3)

Dr. Jaisovszky Györgyné

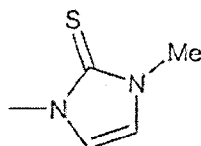
Ügyvéd
1093 Budapest, Köznevelő u. 24
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506



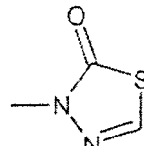
(HET-P1)



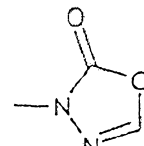
(HET-2)



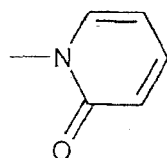
(HET-P3)



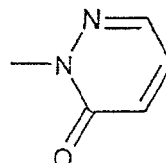
(HET-P4)



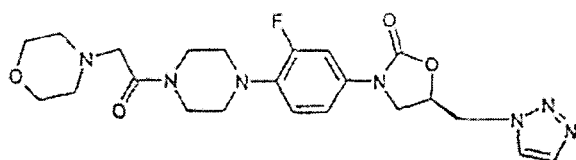
(HET-P5)



(HET-P6)



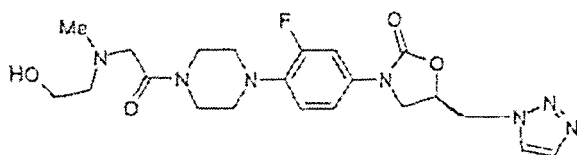
(HET-P7)



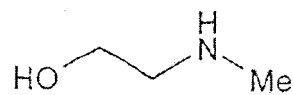
(1)



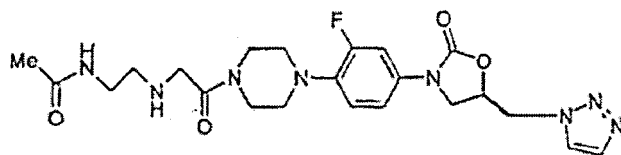
(2)



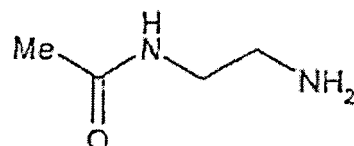
(3)



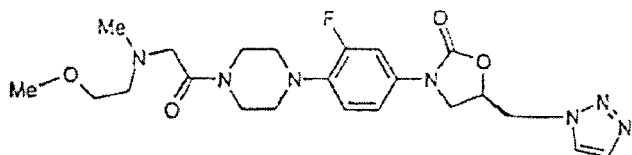
(4)



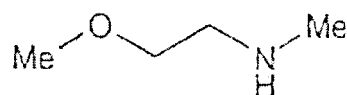
(5)



(6)

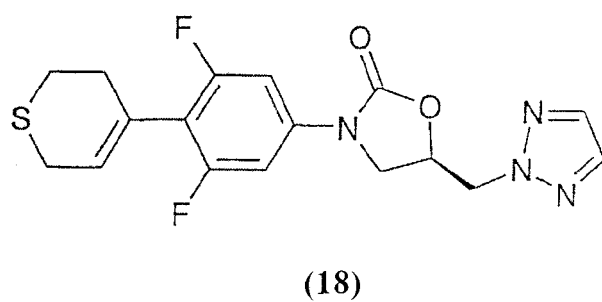
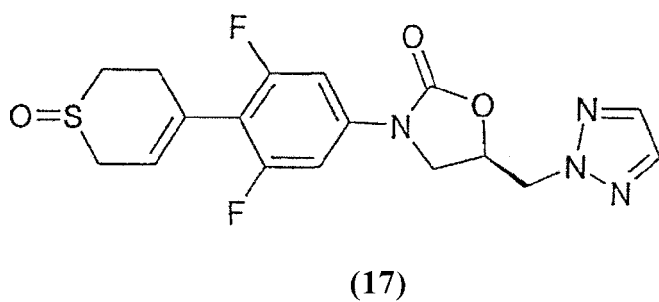
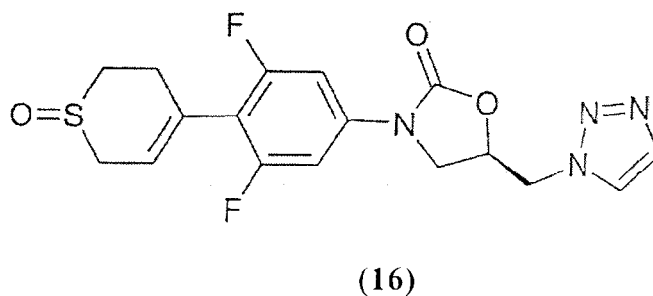
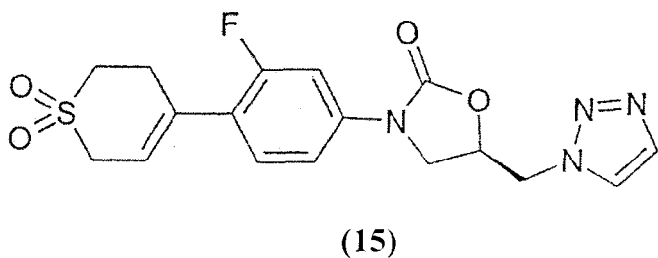
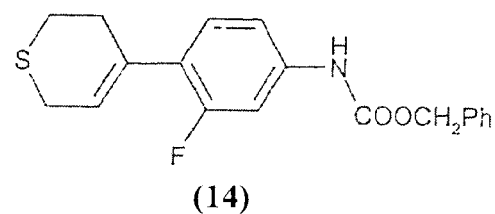
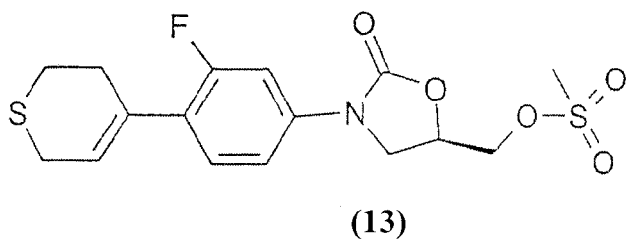
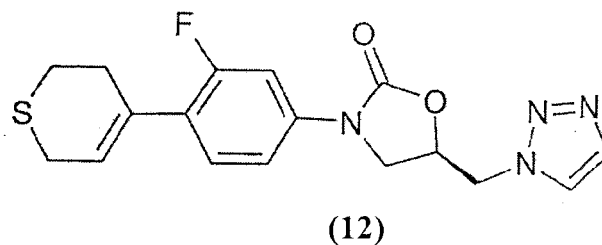
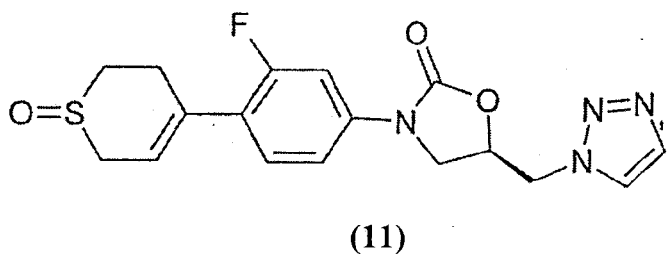
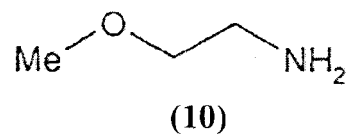
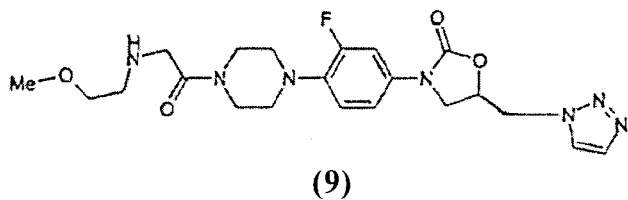


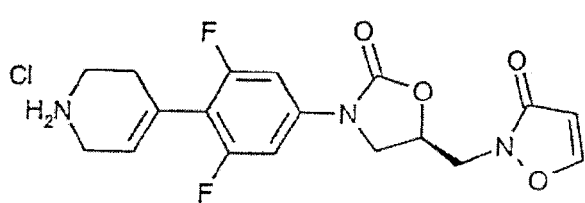
(7)



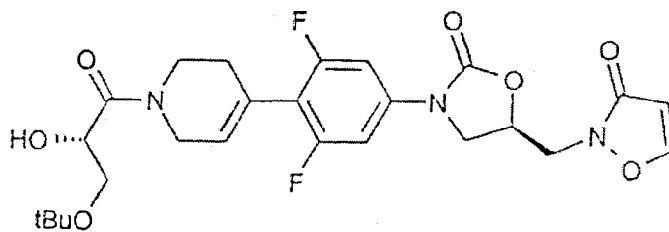
(8)

Dr. Jaisovszky Györgyné
 ügyvéd,
 1093 Budapest, Kőraktár u. 24.
 Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506

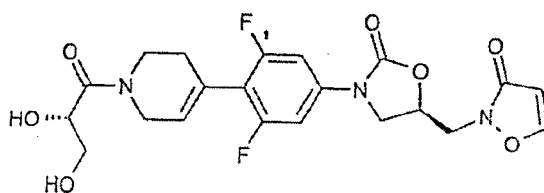




(19)



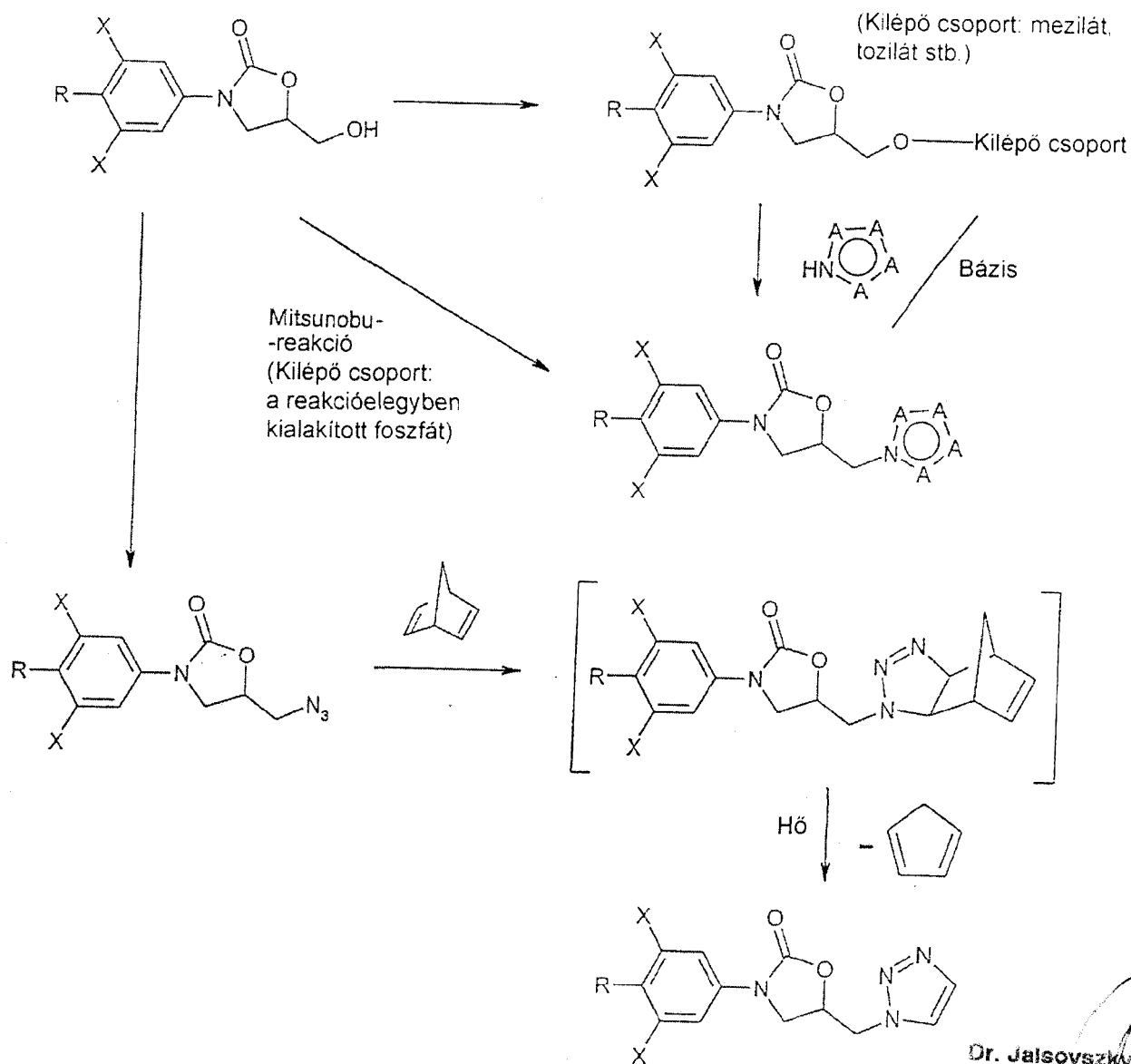
(20)



(21)

KÖZLELTÉSI PÉLDÁNY

1. reakcióséma



Dr. Jalsovszky Györgyne

1093 Budapest, Közraktár u. 24
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506