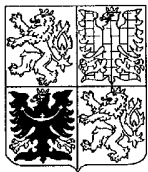


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.05.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/081164**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/07038**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/59616**

(21) Číslo dokumentu:

2000 -4259

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 38/05
A 61 K 31/541
A 61 K 31/5355
A 61 K 31/497
A 61 K 31/422
A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:
**PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Kalamazoo,
MI, US;**

(72) Původce:
Bohanon Michael John, Gobles, MI, US;

(74) Zástupce:
Kania František Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Léčivo pro léčení infekcí způsobených
gramnegativními organismy u savců**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití oxazolidinonových antibakteriálních látek a derivátů argininu a farmaceutických kompozic pro zvýšení účinnosti proti gram-negativním organismům.

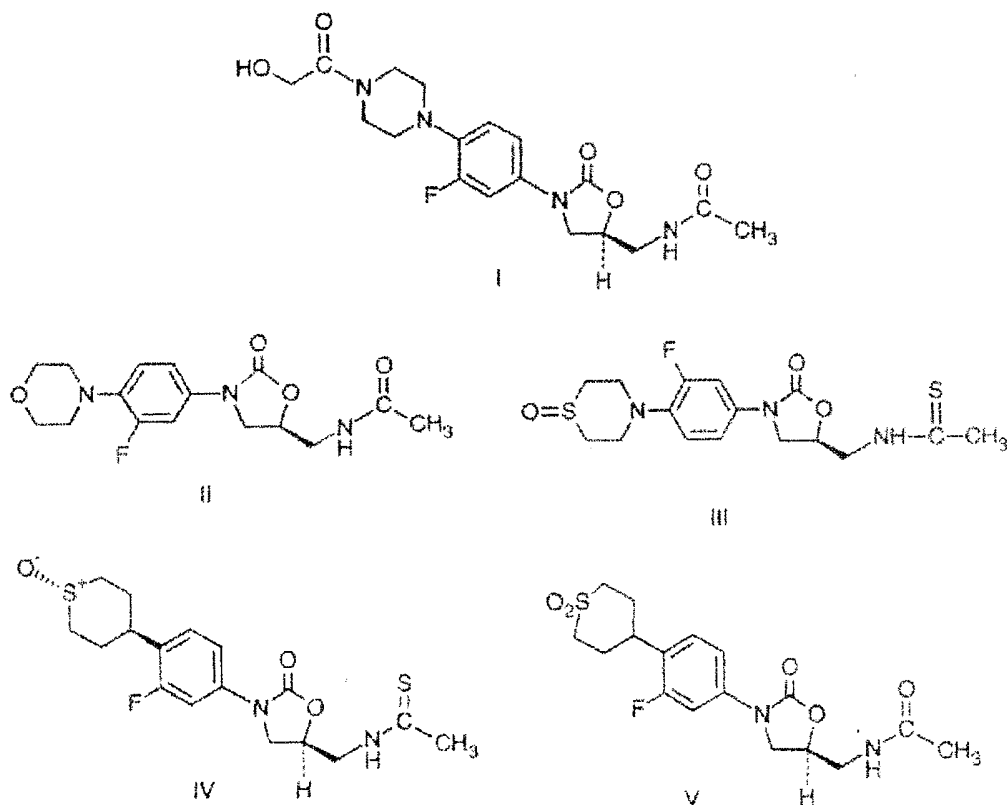
~~Použití oxazolidinonových antibakteriálních látek a derivátů argininu a farmaceutická kompozice~~
 LÉČIVO PRO LÉČENÍ INFERNÍ ZPŮSOBY GRAM-NEGATIVNÍMI ORGANISMY U STAVU

Oblast techniky

Vynález se týká použití oxazolidinonových antibakteriálních látek a derivátů argininu pro zvýšení účinnosti proti gram-negativním organismům a farmaceutických kompozic.

Dosavadní stav techniky

Oxazolidinonové antibakteriální látky jsou novou třídou syntetických antimikrobiálních činidel z vysokou aktivitou proti velkému počtu lidských a veterinárních patogenů včetně gram pozitivních aerobních bakterií, například široce resistantní *staphylococci* a *streptococci*, anaerobních organismů, například zástupci bakteroidů a klostridií, a kyselinou se neodbarvujících organismů, například *Mycobacterium tuberculosis* a *Mycobacterium avium*. Zvláště u oxazolidinonových sloučenin vzorců I až V bylo zjištěno, že jsou zvláště účinné.



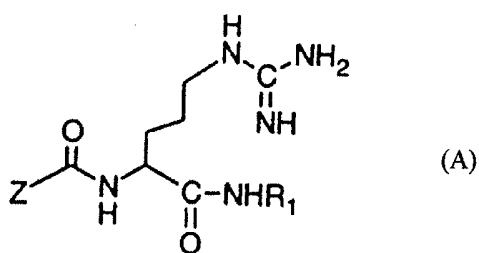
Některé oxazolidinony mají však obecně při použitelných množstvích látky nízkou aktivitu proti aerobním gram-negativním organismům, například *E.coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, nebo *Klebsiella pneumoniae*. Použití samotných těchto oxazolidinonů jako antibakteriálních látek je tedy omezeno na infekční stavy

způsobené gram--positivními bakteriemi. International Publication č. WO 96/33285 uvádí metodu pro screening inhibitorů mikrobiální efluxních pump, včetně těch které z buňky odstraňují antibiotika. Tato screeningová metoda je založena na zvýšení intracelulární koncentrace sloučeniny, například antibiotikum, nebo barvivo, dostanou-li se buňky do kontaktu s inhibitorem efluxní pumpy. Navíc tento vynález uvádí farmaceutické kompozice obsahující tyto inhibitory efluxní pumpy, včetně jistých derivátů argininu, a způsob pro léčbu mikrobiálních infekcí a zvyšování antimikrobiální aktivity jistých antibiotik.

Abstrakt 36. ICAAC presentovaný Pharmacia and Upjohn, Inc. uvádí, že mutace AcrAB efluxní pumpy pro antibiotika propůjčuje citlivost k oxazolidinonovým antibakteriálním látkám.

Podstata vynálezu

Vynález se týká způsobu a farmaceutických kompozic pro léčbu infekcí způsobených gramnegativními organismy u savců, který zahrnuje podávání účinného množství oxazolidinonových antibakteriálních látek a derivátů argininu obecného vzorce A



kde

R_1 je

- a) aryl, případně substituovaný C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkythio, halogen, nebo $-NH_2$,
- b) $-(CH_2)_i$ - aryl, kde aryl je substituovaný skupinou C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkythio,

halogen, nebo

$-NH_2$,

- c) thienyl, furyl, pyridyl, benzofuranyl, nebo benzothienyl; Z je R_2 , nebo $-CHWR_2$;

R_2 je

- a) aryl, případně substituovaný jedním nebo C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkythio, halogen, nebo $-NH_2$, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, nebo $-NHOH$,
- b) C_1 - C_4 alkyl, případně substituovaný fluorem,
- c) C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkythio,

d) halogen

e) thienyl, furanyl, nebo pyridyl;

W je H, $-NH_2$, C_1-C_4 alkylamino, C_1-C_4 dialkylamino, halogen, hydroxyl, C_1-C_4 alkoxy, alkylthio, nebo azaheterocykl;

aryl je fenyl, nebo naftyl;

azaheterocykl je n-morfolinyl, n-piperazinyl, n-pyrrolidinyl, n-imidazolyl, n-pyrrolyl, n-pyrazolyl, n-triazolyl, nebo n-tetrazolyl;

i je 0, 1, nebo 2; a farmaceuticky přijatelné soli.

Vynález ukazuje, že jsou-li oxazolidinonové antibakteriální látky podávány spolu s deriváty argininu, jsou tyto oxazolidinony účinné proti aerobním gramnegativním organismům například *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, nebo *Klebsiella pneumoniae* stejně jako proti gram-positivním aerobním bakteriím, například mnohonásobně resistantní staphylococci a streptococci, anaerobních organismů například zástupci bakteroidů a klostridií, a kyselinou se neodbarvujících organismů, například *Mycobacterium tuberculosis* a *Mycobacterium avium*. Účinná množství oxazolidinonových antibakteriálních látek, které jsou plně účinné proti aerobním gram-negativním bakteriím, je mnohem nižší než by bylo třeba, kdyby byly oxazolidinony podávány bez těchto argininových derivátů.

Pro účely vynálezu má termín „ C_1-C_4 alkyl“ znamená alkylovou skupinu mající od jednoho do čtyřech uhlíkových atomů, například methyl, ethyl, propyl, butyl a jejich isomery.

Termín „ C_1-C_4 alkoxy“ znamená alkylovou skupinu mající od jednoho do čtyřech uhlíkových atomů připojenou k atomu kyslíku hydroxylové skupiny, například methoxy, ethoxy, propyloxy, butyloxy a jejich isomery.

Termín „ C_1-C_4 alkylthio“ znamená alkylovou skupinu mající od jednoho do čtyřech uhlíkových atomů připojenou k atomu síry.

Termín „ C_1-C_4 alkylamino“ znamená alkylovou skupinu mající od jednoho do čtyřech uhlíkových atomů připojenou k aminoskupině; například methylamino, ethylamino, n-propylamino,

n-butylamino a jejich isomery.

Termín „ C_1-C_4 dialkylamino“ znamená dvě alkylové skupiny mající od jednoho do čtyřech uhlíkových atomů připojené k aminoskupině; například dimethylamino, methylethylamino, diethylamino, dipropylamino, methypropylamino, ethylpropylamino, dibutylamino a jejich isomery.

Termín „halogen“ znamená o fluor, chlor, brom, nebo jod, s výhodou fluor, chlor, nebo brom.

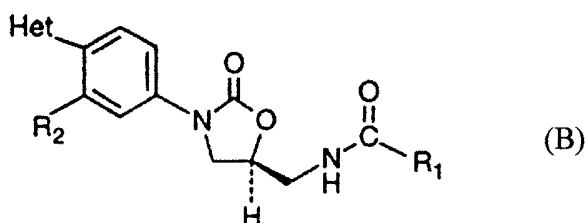
Termín „aryl“ znamená fenyl, nebo naftyl;

Termín „azaheterocykl“ znamená n-morfolinyl, n-piperazinyl, n-pyrrolidinyl, n-imidazolyl, n-pyrrolyl, n-pyrazolyl, n-triazolyl, nebo n-tetrazolyl;

Termín „farmaceuticky přijatelné soli“ znamená soli vhodné pro podávání sloučeniny podle vynálezu a zahrnuje hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, sulfát, fosfát, acetát, propionát, laktát, methansulfonát, maleinát, malát, sukcinát, vinan, citrát, 2-hydroxyethylsulfonát, fumarát a podobně. Tyto soli mohou být v hydratované formě.

Termín „savec“ znamená člověka nebo zvířata, o které se zajímá veterinární medicína.

Oxazolidinonové antibakteriální látky znamenají sloučeniny obecného vzorce B,



kde R_1 je methyl, ethyl, cyklopropyl, nebo dichlormethyl;

R_2 je vodík nebo fluor;

Het je 6-ti členná nasycená heterocyklická funkční skupina mající od jednoho do dvou atomů ze skupiny obsahující síru, dusík a kyslík. Dusíkový atom heterocyklu může být případně substituován vhodnou skupinou například hydroxyacetyl, a atom síry může být oxidován. Vzorec Y navíc zahrnuje všechny možné stereoisomery a geometrické formy. S výhodou jsou oxazolidinonové antibakteriální látky sloučeninami vzorců I až V, jak jsou uvedeny výše.

Je k dispozici velký počet referencí uvádějících oxazolidinonové deriváty a metody jejich přípravy. Výše uvedené oxazolidinonové antibakteriální látky mohou být připraveny podle postupů popsanych v US patentech č. 5652238 a 5688792, International Publication č. WO 93/23384, WO 97/09328 a WO 98/54161 jsou zde zahrnuty ve formě svých odkazů.

Deriváty argininu obecného vzorce A jsou známy a běžně dostupné, nebo mohou být připraveny metodami organické syntesy známými odborníkům v oboru. S výhodou je argininovým derivátem obecného vzorce A L-fenylalanyl-L-arginyl- β -naftylamid.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu zahrnují oxazolidinonové antibakteriální látky a deriváty argininu podle obecného vzorce A, spolu s jedním, nebo více pevnými, nebo kapalnými farmaceuticky přijatelnými nosiči a případně farmaceuticky přijatelnými adjuvans a nosiči. Pevné formy kompozic zahrnují prášky tablety, granule, kapsule a čípky. Pevné nosiče mohou být nejméně jednou substancí, které mohou rovněž plnit funkci zřed'ovadla, chuťové látky, solubilizátoru, lubrikantu, suspenzačního činidla, kovalentního, nebo nekovalentního nosiče, tablety desintegrujícího činidla a enkapsulačního činidla. Inertní pevné nosiče zahrnují uhlíčitán hořečnatý, stearát hořečnatý, mastek, cukr, laktosu, pektin, dextrin, škrob, želatinu, celulosové materiály, nízkotavné vosky, kakaové máslo a podobně. Kapalně formy kompozic zahrnují roztoky, suspence a emulze. Například mohou být připraveny roztoky sloučenin podle vynálezu jejich rozpuštěním ve vodě, směsi voda-propylenglykol a voda-polyethylenglykol, případně obsahující konvenční barviva, chuťové látky, stabilizátory a zahuš'ovadla.

Farmaceutické kompozice mohou být připraveny pomocí konvenčních technik. S výhodou jsou tyto kompozice v dávkových formách obsahujících účinná množství oxazolidinonové antibakteriální látky t.j. sloučeniny obecného vzorce B.

Množství oxazolidinonové antibakteriální látky ve farmaceutické kompozice a její dávkové formě se může lišit v širokém intervalu v závislosti na konkrétní metodě aplikace, účinnosti konkrétní látky, stavu, který je léčen a koncentrace, která je žádána. Obvykle se množství oxazolidinonové antibakteriální látky budou pohybovat mezi 0,5 % a 90 % hmotnosti směsi.

Při terapeutickém použití pro léčbu bakteriálních infekcí u lidí a zvířat, u kterých byla diagnostikována infekce gramnegativními bakteriemi jsou oxazolidinonové látky a deriváty argininu podle vynálezu podávány orálně, parenterálně, transdermálně a/nebo místně v takových dávkách, aby bylo dosaženo koncentrace, to je, množství, nebo hladiny aktivní látky v krvi zvířete podstupujícího léčení, která je antibakteriálně účinná. Výhodným způsobem podání je orální podání. Obecně je takové antibakteriálně účinné množství aktivní oxazolidinonové antibakteriální látky v rozmezí asi od 0,1 do 100 mg/kg normální tělesné váhy, výhodněji asi od 3,0 do 50 mg/kg tělesné váhy a den. Je zřejmé, že dávky se mohou lišit v závislosti na požadavcích konkrétního pacienta, vážnosti bakteriální infekce a konkrétní použité sloučeniny. Je také zřejmé, že počáteční dávky, které jsou podávány mohou být zvýšeny nad uvedenou horní mez, aby bylo rychle dosaženo žádané hladiny v krvi, nebo může být počáteční dávka menší než optimální a denní dávky mohou být progresivně zvyšovány během léčby v závislosti na konkrétní situaci. Pokud je to žádoucí, může být rovněž denní dávka rozdělena do více dávek pro podání například od dvou do čtyřech denně.

Množství derivátů argininu obecného vzorce A, které má být použito, závisí na zesilovacím účinku konkrétního derivátu argininu a jeho absorpci organismem, který je léčen. Je nutno použít takové množství derivátu argininu, které je dostatečné, aby způsobilo, že se gram negativní organismy se stanou citlivými k farmaceuticky přijatelným hladinám oxazolidinonových antibakteriálních látek v savčím organismu. Toto množství konkrétního derivátu argininu může být jednoduše stanoveno testováním minimální inhibiční koncentrace (MIC) oxazolidinonové antibakteriální látky a srovnání MIC samotné této antibakteriální látky a MIC kombinace antibakteriální látky a derivátu argininu. Obvykle může být molární poměr argininového derivátu a oxazolidinonové antibakteriální látky, která je podávána asi od 0,01 do 10, výhodněji asi od 0,1 do 1,0. Denní dávka derivátu argininu pro zvýšení účinnosti oxazolidinonových antibakteriálních látek proti gram-negativním organismům pro léčení infekcí u savců se tedy může pohybovat asi od 0,01 do 100 mg/kg normální tělesné hmotnosti, s výhodou asi od 0,3 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti. Deriváty argininu mohou být podávány jednu až čtyři hodiny před podáním oxazolidinonových antibakteriálních látek, nebo jsou podávány současně s oxazolidinonovými antibakteriálními látkami.

Biologické testy

Potenciální antibakteriální aktivita oxazolidinonových látek proti gram-negativním organismům v kombinaci s deriváty argininu obecného vzorce A byla stanovena dvěma způsoby:

- a) konvenční "checkerboard" uspořádání; a
- b) stanovení množství radioaktivně značené oxazolidinonové antibakteriální látky v *E.coli* centrifugací ze silikonovým olejem.

I. Stanovení indexu frakční inhibiční koncentrace (FIC) pomocí techniky "checkerboard".

Technika „checkerboard“ je *in vitro* metodou nejčastěji používanou pro stanovení účinnosti kombinace antimikrobiálních látek (Lorian, V., editor. Antibiotics in Laboratory Medicine, třetí vydání, strana 432, Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland 21202, USA). Při mikrozřed'ovací metodě je "checkerboard" uspořádání realizováno v jamkách mikrotitračních destiček, které obsahují paralelní série dvojnásobných ředění testované látky. Testované ředění jsou v rozmezí koncentrací, které jsou nad a pod Minimální Inhibiční Koncentraci (MIC) každé testované látky pro daný testovací organismus. Odpověď na každý testovaný poměr (růst nebo žádný růst) byla použita pro výpočet Indexu Frakční Inhibiční Koncentrace (FIC). Interakce obou látek je definována jako aditivní, když výsledky obou látek dohromady jsou rovny sumě výsledků pro

každou látku zvlášť (FIC index = 1,0). Interakce je popsána Antagonismus, když účinky kombinace obou látek jsou významně menší než Aditivní odpověď (FIC index > 1,0). Interakce je popsána jako synergická, je-li účinek kombinace obou látek signifikantně větší než Aditivní odpověď (FIC index < 1,0).

II. Stanovení akumulace radioaktivně značených oxazolidinonových antibakteriálních látek vzorce I v *E.coli*. po působení argininových derivátů vzorce A na bakteriální buňky.

Stanovení akumulace radioaktivně značených oxazolidinonových antibakteriálních látek vzorce I v *E.coli* bylo provedeno podle postupu popsaného v Thanassi, D.G., G.S.B. Suh, H. Nikaido, J.Bacteriology, 1995, p. 177, (4): 998-1007. Zkráceně, buňky byly kultivovány do střední log fáze (OD_{530} 0,5-0,7) v LB/0,2% glukosa při 37°C, sklizeny centrifugací, dvakrát promyty a resuspendovány na $OD_{530} = 8,0$ v 50 mM fosfátu draselném pH 7,0, 1mM $MgSO_4$ a 0,2% glukose. 1,0 ml alikvoty buněčné suspence byly preinkubovány při 37°C 1é minut před přidáním derivátu argininu. Jako pozitivní kontrola byl použit karbonylkyanid m-chlorfenylhydrazon (CCCP). Po přidání derivátu argininu, L-fenylalanyl-L-arginyl- β -naftylamid byly buňky inkubovány 30 minut před přidáním radioaktivně značené antibakteriální látky vzorce I, aby finální koncentrace byla 25 μ M. Buňky byly poté inkubovány dalších 15 minut. 50 μ l alikvot byl přenesen a navrstven na 300 μ l silikonového oleje (70% kapaliny č. 550 a 30% kapaliny č. 510 silikonového oleje, Dow Corning Corp. Midland, MI). Zkumavky byly zcentrifugovány při 12 000 rpm 3 minuty, 22°C, poté zmrazeny ponořením do kapalného N_2 . Konce zkumavek obsahující pelety buněk byly odřezány a přeneseny do scintilačních vialek. Po roztavení byly pelety buněk rozsuspendovány v 200 μ l destilované vody a bylo přidáno 4 ml scintilační kapaliny. Vzorky byly dobře promíchány a změřeny v scintilačním čítači. Byla provedena korekce na nespecifickou vazbu látky na povrch buněk a byl proveden kontrolní experiment s buňkami inkubovanými pouze s přídatkem vehikul a radioaktivně značených antibakteriálních látek vzorce I.

III. Výsledky

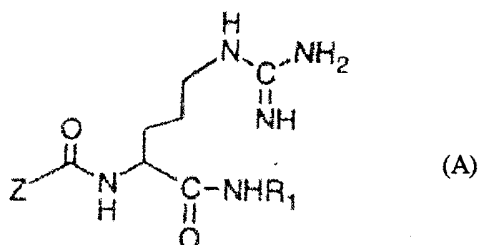
Oxazolidinonová antibakteriální látka vzorce I samotná vykazuje velmi malou antibakteriální aktivitu, vyžadující koncentraci 256 mg/ml pro inhibici *E.coli* 31700. L-fenylalanyl-L-arginyl- β -

naftylamid samotný také vykazoval velmi slabou antibakteriální aktivitu, což je zřejmé z koncentrace zastavující růst vyšší než 256 mg/ml.

Jsou-li však obě látky zkombinovány je vidět dramatickou potenciaci aktivity oxazolidinonové antibakteriální látky vzorce I přítomností L-fenylalanyl-L-arginyl- β -naftylamidu. Například v přítomnosti 16 mg/ml L-fenylalanyl-L-arginyl- β -naftylamidu byla pro růst bakterií inhibiční koncentrace oxazolidinonové antibakteriální látky 16 mg/ml. Výpočet FIC indexu poskytl hodnotu 0,23 jasně indikující synergickou interakci.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití oxazolidinonových antibakteriálních látek a derivátů argininu obecného vzorce A



kde

R_1 je

a) aryl, případně substituovaný C_1 - C_4 alkylem, C_1 - C_4 alkoxyem, C_1 - C_4 alkythiolem, halogenem-, nebo $-NH_2$,

b) $-(CH_2)_i$ - aryl, kde aryl je substitutovaný skupinou C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkythio, halogen-, nebo $-NH_2$,

c) thienyl, furyl, pyridyl, benzofuranyl, nebo benzothienyl; Z is R_2 , nebo $-CHWR_2$;

R_2 je

a) aryl, případně substituovaný jedním nebo dvěma skupinami C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkythio, halogen-, nebo $-NH_2$, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, nebo $-NHOH$,

b) C_1 - C_4 alkyl, případně substituovaný fluorem,

c) C_1 - C_4 alkoxy,

d) C_1 - C_4 alkythio,

e) halogen-

f) thienyl, furanyl, nebo pyridyl;

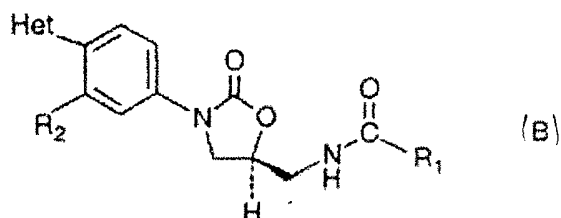
W je H-, $-NH_2$, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, halogen-, hydroxyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkythio, nebo azaheterocykl;

aryl je fenyl, nebo naftyl;

azaheterocykl je n-morfolinyl, n-piperazinyl, n-pyrrolidinyl, n-imidazolyl, n-pyrrolyl, n-pyrazolyl, n-triazolyl, nebo n-tetrazolyl;

i je 0, 1, nebo 2; a farmaceuticky přijatelné soli; pro výrobu léčiva obsahující jejich účinná množství pro léčení infekcí způsobených gramnegativními organismy u savců.

2. Použití podle nároku 1, kde oxazolidinonová antibakteriální látka je sloučenina podle obecného vzorce B

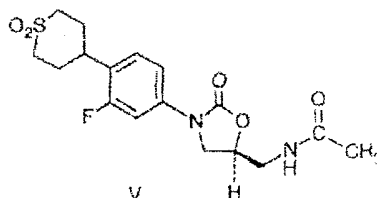
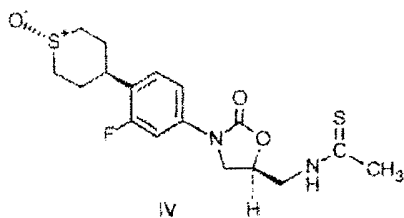
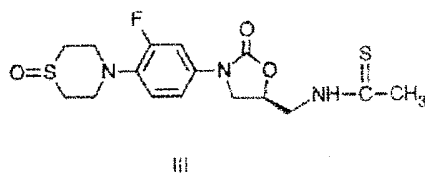
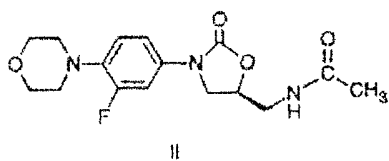
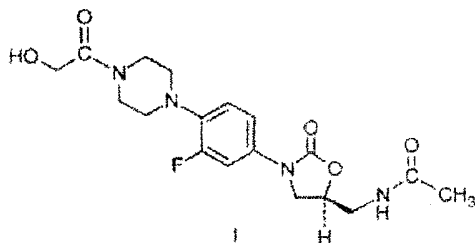


kde, R_1 je methyl, ethyl, cyklopropyl, nebo dichlormethyl;

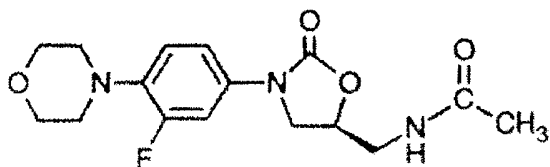
R_2 je vodík, nebo fluor; a

Het je 6-ti členná nasycená heterocyklická funkční skupina mající od jednoho do dvou atomů ze skupiny obsahující síru, dusík a kyslík.

3. Použití podle nároku 2, kde oxazolidinonová antibakteriální látka je sloučenina vzorce I, II, III, IV nebo V.



4. Použití podle nároku 2, kde oxazolidinonová antibakteriální látka je sloučenina vzorce II



(II)

5. Použití podle nároku 1, kde derivát argininu obecného vzorce A je L-fenylalanyl-L-arginyl- β -naftylamid.

6. Použití podle nároku 1, kde poměr oxazolidinonové antibakteriální látky a derivátu argininu obecného vzorce A je 10:0,01.

7. Použití podle nároku 1, kde poměr oxazolidinonové antibakteriální látky a derivátu argininu obecného vzorce A je 1:1.

8. Použití podle nároku 1, kde účinné množství oxazolidinonové antibakteriální látky je od 0,1 do 100 mg/kg tělesné váhy a den.

9. Použití podle nároku 1, kde účinné množství oxazolidinonové antibakteriální látky je od 3 do 50 mg/kg tělesné váhy a den.

10. Použití podle nároku 1, kde účinné množství derivátu argininu obecného vzorce A je od 0,01 do 100 mg/kg tělesné váhy a den.

11. Použití podle nároku 1, kde účinné množství derivátu argininu obecného vzorce A je od 0,3 do 50 mg/kg tělesné váhy a den.

12. Použití podle nároku 1, kde oxazolidinonová antibakteriální látka a derivát argininu obecného vzorce A jsou podávány současně.

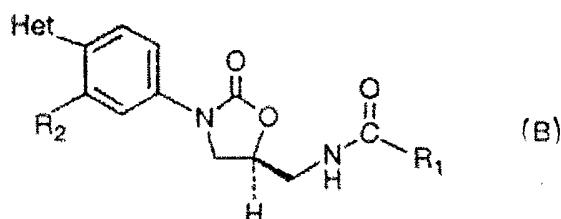
13. Použití podle nároku 1, kde derivát argininu obecného vzorce A je podán jednu až čtyři hodiny před podáním oxazolidinonové antibakteriální látky.

14. Použití podle nároku 1, kde léčivo je v dávkové formě pro orální, parenterální, transdermální nebo topické podání.

15. Použití podle nároku 1, kde gram-negativními organismy jsou aerobní gram-negativními organismy.

16. Použití podle nároku 15, kde aerobní gram-negativními organismy jsou *E.coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, nebo *Klebsiella pneumoniae*.

17. Farmaceutická kompozice pro léčbu infekcí způsobených gram-negativními organismy u savců, vyznačující se tím, že obsahuje oxazolidinonovou antibakteriální látku obecného vzorce B,

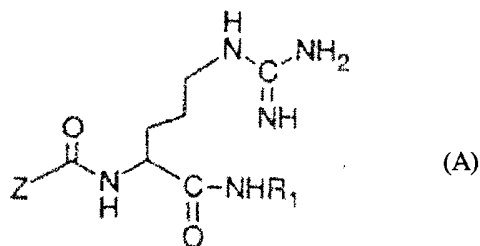


kde R_1 je methyl, ethyl, cyklopropyl, nebo dichlormethyl;

R_2 je vodík, nebo fluor; a

Het je 6-ti členná nasycená heterocyklická funkční skupina mající od jednoho do dvou atomů ze skupiny obsahující síru, dusík a kyslík

a derivát argininu obecného vzorce A



kde

R_1 je

a) aryl, případně substituovaný C_{1-4} alkylem, C_{1-4} alkoxyem, C_{1-4} alkythiolem, halogenem-, nebo $-NH_2$,

b) $-(CH_2)_i$ - aryl, kde aryl je substitutovaný skupinou C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkythio, halogen-, nebo $-NH_2$,

c) thienyl, furyl, pyridyl, benzofuranyl, nebo benzothienyl; Z is R_2 , nebo $-CHWR_2$;

R_2 je

a) aryl, případně substituovaný jedním nebo dvěma skupinami C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkythio, halogen-, nebo $-NH_2$, C_1-C_4 alkylamino, C_1-C_4 dialkylamino, nebo $-NHOH$,

b) C_1-C_4 alkyl, případně substituovaný fluorem,

c) C_1-C_4 alkoxy,

d) C_1-C_4 alkythio,

e) halogen-,

f) thienyl, furanyl, nebo pyridyl;

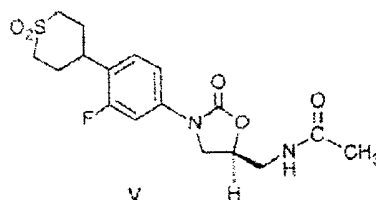
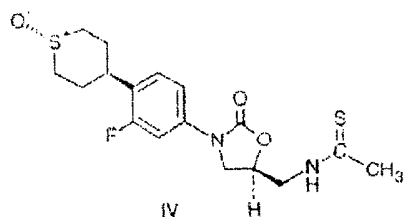
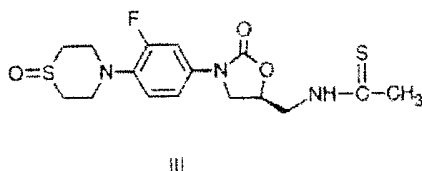
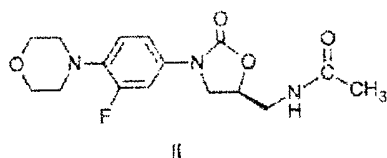
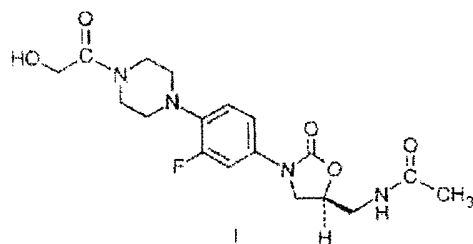
W je H, $-NH_2$, C_1-C_4 alkylamino, C_1-C_4 dialkylamino, halogen-, hydroxyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkythio, nebo azaheterocykl;

aryl je fenyl, nebo naftyl;

azaheterocykl je n-morfolinyl, n-piperazinyl, n-pyrrolidinyl, n-imidazolyl, n-pyrrolyl, n-pyrazolyl, n-triazolyl, nebo n-tetrazolyl;

i je 0, 1, nebo 2; a farmaceuticky přijatelný nosič.

18. Farmaceutická kompozice podle nároku 17, vyznačující se tím, že oxazolidinonová antibakteriální látka je sloučenina vzorce I, II, III, IV nebo V



19. Farmaceutická kompozice podle nároku 17, vyznačující se tím, že derivát argininu obecného vzorce A je L-fenylalanyl-L-arginyl- β -naftylamid.