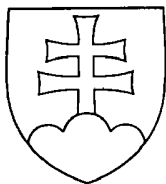


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA  
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

195-98

- (22) Dátum podania: 13.08.96  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/003 149  
(32) Dátum priority: 01.09.95  
(33) Krajina priority: US  
(40) Dátum zverejnenia: 04.11.98  
(86) Číslo PCT: PCT/US96/12766, 13.08.96

(13) Druh dokumentu: A3

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

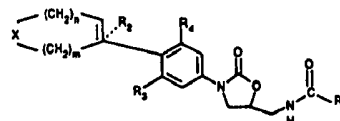
C 07D 413/10  
A 61K 31/42  
C 07D 417/14

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

(72) Pôvodca vynálezu: Hutchinson Douglas K., Kalamazoo, MI, US;  
Ennis Michael D., Portage, MI, US;  
Hoffman Robert L., Kalamazoo, MI, US;  
Thomas Richard C., Kalamazoo, MI, US;  
Poel Toni-Jo, Wayland, MI, US;  
Barbachyn Michael Robert, Kalamazoo, MI, US;  
Brickner Steven J., Ledyard, CT, US;  
Anderson David J., Kalamazoo, MI, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Fenyloxazolidinóny majúce C-C väzbu v 4 až 8 členných heterocyklických kruhoch

(57) Anotácia:  
Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde význam substituentov je uvedený v hlavnom nároku, a ich farmaceuticky prijateľné soli s antimikrobiálnym účinkom.



## **Fenyloxazolidinóny majúce C-C väzbu v 4 až 8 členných heterocyklických kruhoch**

### **Oblasť techniky**

Vynález sa týka nových, účinných N-fenyloxazolidinónových zlúčenín a ich prípravy, a to hlavne N-fenyloxazolidinónových zlúčenín, v ktorých je fenyloxazolidinónová časť spojená s rôznymi nasýtenými alebo čiastočne nasýtenými, 4 až 8 člennými heterocyklami obsahujúcimi kyslík, dusík a síru cez väzbu uhlík-uhlík.

Zlúčeniny sú účinné antimikrobiálne látky, pôsobiace proti mnohým ľudským a veterinárnym patogénom, včítane gram-pozitívnych aeróbnych baktérií, napríklad viacnásobne rezistentných rodov staphilococcus a streptococcus, rovnako ako proti anaeróbnym organizmom ako sú druhy bacteriodes a clostridia a acidorezistentným organizmom, napríklad *Mycobacterium tuberculosis* a *Mycobacterium avium*. Zlúčeniny sú účinné proti posledne menovaným organizmom, o ktorých je známe, že sú zodpovedné za infekci u osôb s AIDS.

### **Doterajší stav techniky**

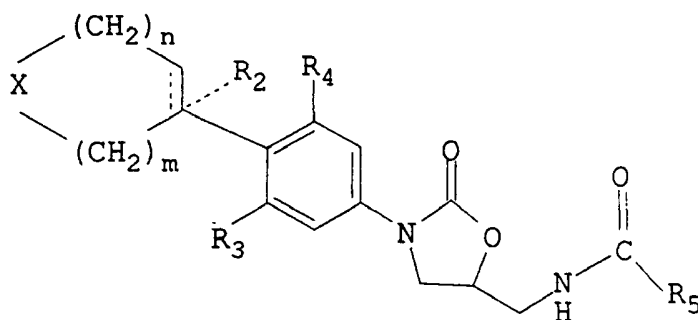
Séria patentových prihlášok Dalalandu (Derwent Abstracts 61219Y/35, 67436R-B, 84475A/47) poukazuje na nasýtené dusíkové heterocykly spojené cez dusíkový atóm s fenyloxazolidinónovou časťou.

Francúzsky patent (FR 2 500 450 A1 820827) poukazuje na cyklohexenón pripojený na 3-pozíciu k fenyloxazolidinónu.

Iné odkazy uvádzajú úplné aromatické heterocykly spojené s fenyloxazolidinónom, včítane Európskej patentovej prihlášky 0352 781 A2, USA patentu 5 130 316, USA patentu 5 254 577, USA patentu 4 948 801 a WO 9309103-A1, ale v tomto vynáleze je heterocyklus nasýtený alebo čiastočne nasýtený.

### Podstata vynálezu

Vynález sa týká nových zlúčenín vzorca (I)



alebo ich farmaceuticky prijateľných solí, kde X je  
NR<sub>1</sub>, S(O)<sub>g</sub> alebo O;

R<sub>1</sub> je

- H,
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, prípadne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami OH, CN alebo halogénom,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-aryl,
- COR<sub>1-1</sub>,
- COOR<sub>1-2</sub>,
- CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-COR,
- SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl,
- SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-aryl alebo
- (CO)<sub>i</sub>-Het;

R<sub>1-1</sub> je

- H,
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, prípadne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami OH, CN alebo halogénom
- (CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-aryl alebo
- (CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-OR<sub>1-3</sub>;

R<sub>1-2</sub> je

a) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, prípadne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami OH, CN alebo halogénom,

b) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl alebo

c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>1-3</sub>;

R<sub>1-3</sub> je

a) H,

b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl

c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl alebo

d) -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl);

R<sub>2</sub> je

a) H,

b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,

c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl alebo

d) halogén;

R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> sú rovnaké alebo rôzne a sú

a) H alebo

b) halogén,

R<sub>5</sub> je

a) H,

b) C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, prípadne substituovaný raz alebo viacej halogénom,

c) C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cykloalkyl,

d) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy;

g je 0, 1 alebo 2;

h je 1, 2, 3 alebo 4;

i je 0 alebo 1;

m je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;

n je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;

a za predpokladu, že m a n vzaté spolu sú 1, 2, 3, 4 alebo 5.

Konkrétnejšie, vynález ponúka zlúčeninu vzorca (I), kde R<sub>1</sub> je H, fluóretyl, kyanometyl, metylsulfonyl, formyl, hydroxyacetyl, acetyl, metoxyacetyl, benzyloxyacetyl, acetoxyacetyl, dichlóracetyl, metoxykarbonyl, terc.-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 3-hydroxypropionyl, 3-metoxypropionyl, 4-

oxopentanoyl, 2-indolkarbonyl, 5-izooxazolcarbonyl, 5-nitro-2-tiazoyl, 4-oxo-2-tiazolinyl alebo 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl.

R<sub>2</sub> je H, F alebo CH<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> sú rovnaké alebo rôzne a sú to H alebo F; a

R<sub>5</sub> je metyl alebo metyl substituovaný jedným alebo viacerými F alebo Cl.

Vynález ďalej prináša spôsob na liečenie mikrobiálnych infekcií pacientov, podaním účinného množstva zlúčeniny vzorca (I). Zlúčenina môže byť podaná orálne, parenterálne alebo miestne vo forme farmaceutickej látky. Väčšinou je zlúčenina podávaná v množstve od 0,1 do 100 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

Pre účel vynálezu, sa názov "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl" a názov "C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl" vzťahuje na každú priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu majúcu jeden až šesť alebo jeden až dvanásť uhlíkov, napríklad metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, sek.-butyl, t-butyl, n-pentyl, izopentyl, n-hexyl, izohexyl, n-heptyl, n-oktyl a podobne.

Názov "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl sulfonyl" odpovedá akékoľvek priamej alebo rozvetvenej alkylovej skupine, majúcej jeden až šesť uhlíkov spojených s -SO<sub>2</sub>, tvoriace také skupiny ako je napríklad metylsulfonyl, etylsulfonyl, izopropylsulfonyl a podobne.

Názov "C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cykloalkyl" sa vzťahuje na tri až štyri uhlíkové atómy, ktoré tvoria cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobne.

Názov "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy" a názov "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy" odpovedá každej priamej alebo rozvetvenej alkylovej skupine majúcej jeden až 4 uhlíky alebo jeden až šesť uhlíkov, prípadne spojenej s kyslíkom tvorí také skupiny ako napríklad metoxy, etoxy, n-propoxy, izopropoxy, n-butyloxy, izobutyloxy, sek-butyloxy, t-butyloxy, n-pentyloxy, izopentyloxy, n-hexyloxy, izo-hexyloxy a podobne.

Názov halo znamená fluór, chlór, bróm, alebo jód. Názov "aryl" znamená fenyl, pyridyl alebo naftylovú časť, ktorá môže byť prípadne substituovaná raz alebo viacej F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy alebo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tioalkyl.

Názov "Het" znamená 5 až 10 členné heterocyklické kruhy, obsahujúce jeden alebo viac atómov kyslíka, dusíka a síry tvoriace také skupiny ako napríklad pyridín, tiofén, furán, pyrazolín, pyrimidín, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidiny, 4-pyrimidiny, 5-pyrimidiny, 3-pyridaziny, 4-pyridaziny, 4-pyraziny, 3-pyraziny, 2-chinoly, 3-chinoly, 1-izochinoly, 3-izochinoly, 4-izochinoly, 2-chinazoliny, 4-chinazoliny, 2-chinoxaliny, 1-ftalaziny, 4-oxo-2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-pyrazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 4-oxo-2-oxazolyl, 5-oxazolyl, 4,5,-dihydrooxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5,-oxadiazol,

1,3,4-oxadiazol, 2-tiazolyl, 4-tiazolyl, 5-tiazolyl, 3-izotiazol, 4-izotiazol, 5-izotiazol, 2-indolyl, 3-indolyl, 3-indazolyl, 2-benzoxazolyl, 2-benzotiazolyl, 2-benzimidazolyl, 2-benzofuranyl, 3-benzofuranyl, benzoizotiazol, benzizooxazol, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl, 3-izopyrolyl, 4-izopyrolyl, 5-izopyrolyl, 1,2,3-oxatiazol-1-oxid, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-tiadiazol-3-yl, 1,2,4-tiadiazol-5-yl, 1,3,4-tiadiazol-5-yl, 2-oxo-1,3,4-tiadiazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 5-oxazolyl, 1-pyrolyl, 1-pyrazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1-tetrazolyl, 1-indolyl, 2-izoindolyl, 7-oxo-2-izoindolyl, 1-puriny, 3-izotiazolyl, 4-izotiazolyl a 5-izotiazolyl, 1,3,4-oxadiazol, 4-oxo-2-tiazoliny, alebo 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl, tiazoldión, 1,2,3,4-tiatiazol, 1,2,4-ditiazolón. Každá z týchto častí môže byť prípadne substituovaná.

Názov "farmaceuticky prijateľné soli" sa vzťahuje na soli využiteľné pri podávaní zlúčenín podľa vynálezu včítane hydrochloridu, hydrobromidu, hydrojodidu, síranu, fosfátu, acetátu, propionátu, laktátu, mezlátu, maleátu, malátu, sukcinátu, vínanu, citrátu, 2-hydroxyetyl síranu, fumarátu a ďalších. Tieto soli môžu byť v hydratovanej forme.

V štruktúrnom znázornení vzorca (I) znamená čiarkovaná čiara v heterocyklickom kruhu, že táto väzba môže byť alebo jednoduchá alebo dvojité. V prípade dvojitej väzby bude chýbať skupina  $R_2$ .

Vo výhodnom použití N-fenyloxazolidinónových zlúčenín podľa vynálezu je skupina X s výhodou  $NR_1$ ,  $SO_2$  alebo kyslík.

$R_1$  substituent na dusíkovom atóme môže byť zavedený umelými metódami, ktoré sú známe odborníkom v danej oblasti, z obchodne dostupných činidiel.

Výhodným substituentom  $R_1$  je H, fluóretyl, kyanometyl, metyl, sulfonyl, formyl, hydroxyacetyl, acetyl, metoxyacetyl, benzyloxyacetyl, acetaxyacetyl, dichloracetyl, metoxykarbonyl, terc.butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 3-hydroxypropionyl, 3-metoxypropionyl, 4-oxopentanoyl, 2-indolkarbonyl, 5-izoxazolkarbonyl, 5-nitro-2-tiazolyl, 4-oxo-2-tiazoliny, alebo 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl. Najlepšími substituentami  $R_1$  sú formyl, metoxykarbonyl alebo hydroxyacetyl.

Ak sú heterocyklické kruhy nasýtené deriváty, výhodným substituentom  $R_2$  je vodík, fluóro alebo metyl.

Výhodnými substituentmi  $R_3$  a  $R_4$  sú nezávisle vodík alebo fluóro.

Výhodným substituentom  $R_5$  je metyl.

Najvýhodnejšie zlúčeniny tejto rady by mohli byť pripravené ako opticky čisté enantioméry majúce (S)-konfiguráciu podľa Cahn-Ingold-Prelogoveho

značenia na C<sub>5</sub> oxazolidinónovom kruhu. Opticky čistý materiál môže byť pripravený jednou z mnoho asymetrických syntéz. Napríklad, ošetrovaním meziprojektu 12 v schéme B vhodnou bázou a pridávaním (R)-glycidylbutyrátu môže vzniknúť odpovedajúci oxazolidinón v opticky čistej forme s požadovanou (S)-konfiguráciou na 5-pozícii oxazolidinónového kruhu. Aj keď (S)-enantiomér tejto rady zlúčenín je ako antibakteriálny prípravok výhodný pokiaľ je farmaceuticky aktívny, jeho racemická modifikácia je tiež použiteľná rovnakým spôsobom ako čistý (S)-enantiomér; rozdiel medzi týmito dvomi spočíva v tom, že racemického materiálu je treba väčšie množstvo na dosiahnutie rovnakého antibakteriálneho účinku.

Schéma A ilustruje metódy prípravy zlúčenín podľa vzorca (I), ktoré majú v heterocykle obsiahnutý dusík. Ako je zrejmé zo schémy A, kľúčový meziprojekt 1 môže byť použitý na výrobu derivátov pomocou reakcií známych odborníkom v danej oblasti. Napríklad, acylácia poskytuje 2 a 3, nasledujúce odstránenie chrániacich skupín 2 poskytuje 2', alkylácia poskytuje 5 (substituenty včítane hydroxy, nitro, halo, aryl a sulfonyl; štruktúra 5 tiež obsahuje produkty s heteroatomickým jadrom), sulfonylácia dáva 6 a alkoxyacylácia dáva 4.

Metóda prípravy zlúčenín meziprojektu 1, ktoré majú 4-členný heterocyklus obsahujúci dusík vo vysoko enantiomericky obohatenej forme je opísaná v schéme B. Prvý krok zahŕňa ošetrovanie štruktúry 7 etylkyanoacetátom v prítomnosti vhodnej bázy, ako je hydrid sodný alebo uhličitan draselný, pri teplote v rozmedzí -10 °C až 100 °C. Nasledujúca alkylácia využívajúca alkylhalogenidy alebo tozyláty dáva derivát nitrilu 8. Derivát nitrilu 8 je potom redukovaný katalytickou hydrogenáciou v prítomnosti vhodného katalyzátora, napríklad paládia na aktívnom uhlí, W-2 Raney niklu alebo platiny na sirouhlíku, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad etylacetáte, THF, metanole alebo ich kombinácii, aby poskytol amino-anilín 9, ktorý pri ošetrovaní vhodnou bázou, prednostne metyl alebo etyl Grignardovým činidlom, poskytuje laktám 10. Redukciou 10 použitím vhodného redukčného činidla, napríklad LAH alebo boránu, dostaneme azetidín 11, ktorý reaguje s benzylchloroformátom pri teplote v rozsahu -10 °C až 10 °C a tak poskytuje odpovedajúce deriváty benzylkarbamátu 12. Reakciou 12 s n-butyllítium vo vhodnom rozpúšťadle napríklad THF, pri teplote v rozmedzí od -78 °C do -40 °C, po pridání obchodne dostupného (R)-glycidylbutyrátu po kvapkách, by mal vzniknúť odpovedajúci oxazolidinón 13 v enantiomericky obohatenej forme na 5-pozícii oxazolidinónového kruhu. Ako je zrejmé zo schémy B, zlúčenina 13 môže konvertovať na odpovedajúci alkyl 14 pomocou reakcie s alkyl alebo aryl

sulfonylchloridom v prítomnosti trietylamínu alebo pyridínu (kde R' je C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl alebo (ne)substituovaný fenyl). Výsledný sulfonát **14** potom reaguje s alkalickým metalazidom napríklad azidom sodným alebo azidom draselným v aprotickom dipolárnom rozpúšťadle, napríklad DMF alebo N-metylpyrolidínone (NMP) s katalyzátorom ako je napríklad 18-crown-6, pri teplote v rozmedzí 50 °C až 90 °C a poskytne tak azidové deriváty. Azidové deriváty môžu byť redukované na odpovedajúci amín **15** hydrogenáciou v prítomnosti paládia, platiny alebo niklu ako katalyzátorov, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad etylacetáte, THF alebo metanole. Prípadne môže byť amín **15** pripravený reakciou zlúčeniny **14** s vhodným rozpúšťadlom napríklad metanolom a/alebo THF, ktoré je nasýtené amoniakom, a zahriatím zmesi na 100 °C v zapečatenom valci. Reakcia trvá hodiny, napríklad 40 až 70 hodín. Amín **15** je potom acylovaný acylchloridom alebo anhydridom v prítomnosti bázy, napríklad pyridínu alebo trietylamínu, pri teplote v rozmedzí -40 °C až 40 °C, čím sa získa N-acyloxazolidinón **16**.

Konečne, katalytická hydrogenácia **16** v prítomnosti drahého kovu ako katalyzátora, napríklad paládia na aktívnom uhlí alebo hydroxidu paládnateho na aktívnom uhlí poskytuje azetidín **17**. Azetidín **17** môže byť využitý na prípravu derivátov zlúčenín opísaných v schéme A.

Nasledujúce zlúčeniny vzorca (I), ktoré majú 4-členný heterocyklický kruh obsahujúci napríklad dusík sú pripravované priamo metódou opísanou v schéme A a B:

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(karbobenzyloxy)-(3-metyl)-3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-metyl-3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(karbobenzyloxy)-3-(3-metyl)azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(metoxyacetyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(dichloracetyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;



(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(3-metoxypropionyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(3-hydroxypropionyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(4-oxopentanoyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-acetyl-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(2-fluóretyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(kyanometyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(5-nitro-2-tiazolyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(metánsulfonyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid ;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(benzyloxyacetyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid ;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(hydroxyacetyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid ;

Druhá metóda na prípravu zlúčenín medziproduktu 1, ktoré majú 4-členný heterocyklický kruh obsahujúci dusík, kde R<sub>2</sub> je H vo vysoko enantiomernejickej forme, je opísaná v schéme C. Prvý krok zahrňuje reakciu štruktúry 18 s chráneným anilínom 19 v prítomnosti vhodnej bázy, napríklad sek.-butylítia vo vhodnom rozpúšťadle, ako je THF pri teplote v rozsahu od -40 °C do -78 °C, ktoré dáva zlúčeninu 20. Reakcia zlúčeniny 20 s benzylchlorformiátom pri teplote od 0 °C do 25 °C dáva zlúčeninu 21, ktorá ďalej reaguje pri 25 °C do 100 °C a dáva zlúčeninu 22. Reakciou zlúčeniny 22 s nadbytkom trietylsilánu a

trifluóroctovej kyseliny vo vhodnom rozpúšťadle napríklad dichlórmetyléne pri teplote v rozmedzí 10 °C až 40 °C dáva zlúčeninu 23. Zostavajúce kroky syntézy, ktoré vedú ku štruktúre 17 sú rovnaké ako v postupe opísanom v schéme B.

Nasledujúce zlúčeniny vzorca (I), ktoré majú 4 členný heterocyklický kruh obsahujúci napríklad dusík, sa pripravujú priamo metódami opísanými v schémach A a C.

Schéma A a schéma C:

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(karbobenzyloxy)-3-azetidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-azetidiny]] fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(karboxymetyl)-3-azetidiny]] fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(formyl)-3-azetidiny]] fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamid;

Diagram D ukazuje spôsob prípravy zlúčenín medziproduktu 1, ktorý má 5-členný heterocyklický kruh obsahujúci dusík. Ako ukazuje schéma D, prvý krok predstavuje párovanie vinyltributyl cínu 24 (bežne dostupného) a zlúčeniny 25. Zlúčenina 25 môže byť pripravená postupom opísaným v PCT/U592/08267 a PCT/U593/09589. Väzba vznikajúca v prítomnosti paládia ako katalyzátora dáva zlúčeninu 26. Reakcia sa vystaví vysokej teplote na niekoľko hodín, napríklad refluxu na 5 až 8 hodín. Zlúčenina 26 sa potom vystaví pôsobeniu roztoku N-benzyl-N-(metoxymetyl)trimetylsilyl-metylamínu (pripraveného podľa postupu opísaného v bežne dostupnej literatúre) a trifluóroctovej kyseliny vo vhodnom rozpúšťadle, čím sa získa zlúčenina 27. Reakcia prebieha niekoľko hodín, napríklad 8 až 17. N-benzylová skupina zlúčeniny 27 sa potom odstráni katalytickou hydrogenáciou v prítomnosti vzácneho kovu ako katalyzátora, napríklad paládia na aktívnom uhlí alebo hydroxidu paládia na aktívnom uhlí,

čím získame zlúčeninu 28. Zlúčenina 28 môže byť využitá k príprave derivátov zlúčenín opísaných v schéme A. Postup je podobný, bez podstatných zmien, ale zámenou rôznych vinyltributyl-cín derivátov v štruktúre 24 môžu byť získané ďalšie heterocyklické deriváty zlúčeniny 26, ako je názorné v príklade 80.

#### Príklad 80:

Ďalší možný spôsob prípravy zlúčeniny medziproduktu 1, ktorý má 5-členný heterocyklický kruh obsahujúci dusík, je opísaný v schéme E. Ako ukazuje schéma E, nukleofilná aromatická substitúcia zlúčeniny 7 s dimetylmalonátom (bežne dostupným) dáva adičnú zlúčeninu 29. Reakcia prebieha vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad THF, pri teplote v rozmedzí  $-100^{\circ}\text{C}$  až  $60^{\circ}\text{C}$ . Zlúčenina 29 sa ľahko alkyluje a reakciou, ktorá je známa odborníkom v danej oblasti, vzniká nitril 30. Katalytické reakcie zlúčeniny 30 v prítomnosti paládia, platiny alebo niklu vo funkcii katalyzátora vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad metanole, menia obidve skupiny nitro aj nitril na amíny so sprievodnou intramolekulárnou cyklizáciou, čím vzniká laktám 31. Laktám 31 je potom dekarboxylovaný na zlúčeninu 32, ktorá po redukcii s vhodným redukčným činidlom napríklad hydridom hlinitolítym alebo boránom vo vhodnom rozpúšťadle napríklad THF alebo éteri dáva zlúčeninu 33. Zostavajúce kroky syntézy, ktoré vedú ku štruktúre 34 sú podobné ako v postupe opísanom v schéme B.

Nasledujúce zlúčeniny vzorca (I), ktoré majú 5 členný heterocyklický kruh, obsahujúci napríklad dusík, sa pripravujú presne podľa metód opísaných v schéme A, schéme D a schéme E:

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(hydroxyacetyl)-3-pyrolidiny]]feny]]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(formyl)-3-pyrolidiny]]feny]]-2-oxo-5-oxazolidiny]]-metyl]acetamid;

metylester (S)-3-[4-[5-[(acetylamín)metyl]-2-oxo-3-oxazolidiny]]-2-fluórfeny]]-1-pyrolidínkarboxylovej kyseliny

Zlúčenina (S)-N-[[3-[3-fluór-(3,4-dihydro-2H-pyrán-6-yl)feny]]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid sa pripraví podľa postupu opísaneho v schéme D

pre prípravu zlúčeniny 26 bez podstatných zmien, len substitúciou 6-(tributylstanyl)-3,4-dihydro-2H-dihydropyránu za štruktúru 24.

Spôsob na prípravu zlúčenín podľa vzorca (I), ktoré majú 5-členný heterocyklický kruh obsahujúci atóm síry, atóm kyslíka, sulfónovú skupinu alebo sulfoxidovú skupinu vo vysoko enantiomericky obohatenej forme, kde  $R_3$  alebo  $R_4$  je halo, je popísaná v schéme F. Ako ukazuje schéma F, štruktúra 35 (kde X je O alebo S) reaguje s chráneným anilínom 19 v prítomnosti vhodnej bázy, ako je sek.-butyllítium, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad THF, pri teplote v rozmedzí  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , čím vzniká zlúčenina 36. Reakcia zlúčeniny 36 s benzylchloroformátom pri teplote od  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  dáva zlúčeninu 37. Ďalšia eliminačná reakcia, známa odborníkom v danej oblasti, dáva regioizoméry 38 a 39 vo forme zmesi. Podľa postupu popísaného v schéme B dostaneme zlúčeniny 40 a 41 vo forme zmesi. V prípade, že X je S, sulfónová skupina môže byť oxidovaná vhodným oxidačným činidlom, napríklad N-metylmorfolín N-oxidom a oxidom osmičelým vo vhodnom rozpúšťadle ako je zmes vody a acetónu alebo  $\text{NaJO}_4$  vo vhodnom rozpúšťadle napríklad zmesi vody a metanolu a môže tak prípadne poskytnúť odpovedajúce sulfóny a sulfoxidy. Ak je to potrebné, dvojité väzby v heterocyklickom kruhu môže byť redukovaná katalytickou hydrogenáciou v prítomnosti vhodného katalyzátora a príslušného rozpúšťadla. Ďalej, v prípade, že X je O, SO, alebo  $\text{SO}_2$ , môžu byť regioizoméry 40 a 41 oddelené zo zmesi chromatografiou, ako je ukázané v príkladoch 68 a 69.

Nasledujúce zlúčeniny vzorca (I), ktoré majú 5-členný heterocyklický kruh obsahujúci napríklad atóm síry, atóm kyslíka, sulfónovú skupinu alebo sulfoxidovú skupinu sa pripravujú priamo podľa metódy uvedenej v schéme F:

(S)-(-)-N-[[3-[3-fluór-4-(dihydrotién-3-yl)-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamid;

(5S)-N-[[3-(3-fluór-4-(2,5-dihydro-1-oxido-3-tienyl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(5S)-N-[[3-[3-fluór-4-(4,5-dihydro-1-oxido-3-tienyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-(2,5-dihydro-1,1-dioxido-3-tienyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-(4, 5-dihydro-1,1-dioxido-3-tienyl)-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid.

Spôsob na prípravu zlúčenín, ktoré majú 6-členný heterocyklický kruh, obsahujúci atóm dusíka, atóm síry, atóm kyslíka, sulfónovú skupinu alebo sulfoxidovú skupinu, kde  $R_3$  a  $R_4$  sú vodíky, je opísaná v schéme G. Ako je na schéme G názorné, prvý krok je kondenzácia štruktúr 42 a 43 (kde X je O, S alebo N), ktorej výsledkom je zlúčenina 44. V prípade, že X je atóm dusíka, amino skupina musí byť chránená vhodnou ochrannou skupinou ako je karbobenzyloxy skupina (CBz). Ochranná skupina je obyčajne odstránená po syntéze zlúčeniny 46 alebo 47 (kde X je NH), ktoré môžu byť použité na prípravu derivátov zlúčenín opísaných v schéme A. Reakcia zlúčeniny 42 so zlúčeninou 43 prebieha vo vhodnom rozpúšťadle napríklad THF a pri vhodnej teplote, čo je  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  v prítomnosti lítnej bázy napríklad n-butyllítia. Následná eliminačná reakcia, ktorá je známa odborníkom v danej oblasti, poskytne zlúčeninu 45. Zostávajúce kroky syntézy, ktoré vedú k štruktúre 46, sú podobné postupom opísaným v schéme B. V prípade potreby môže byť dvojitá väzba heterocyklického kruhu redukovaná katalytickou hydrogenáciou, čo poskytne zlúčeninu 47, keď je X atóm síry môže sa sulfónová skupina oxidovať na odpovedajúce sulfóny a sulfoxidy, ako je opísané v schéme F.

Diagram H znázorňuje spôsob prípravy zlúčenín, ktoré majú 6-členný heterocyklický kruh, kde  $R_3$  a/alebo  $R_4$  sú halogén. Ako ukazuje schéma H, štruktúra 48 (X je O, S alebo NR, kde R je vhodná ochranná skupina) reaguje s chráneným anilínom 19 v prítomnosti vhodnej bázy, napríklad sek. butyllítia vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad THF, pri teplote v rozmedzí  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pridá sa chlorid zinočnatý a vhodný katalyzátor, napríklad tetrakis(trifenylfosfín)paládium a ďalej reaguje pri refluxe, čím vzniká zlúčenina 49. V prípade, že X je dusík, štruktúra 49 môže byť redukovaná na nasýtené deriváty alebo môže byť acylovaná reakciou, ktorá je známa odborníkom v danej oblasti, ktorou vzniká štruktúra 50. Zostávajúce kroky syntézy, ktoré vedú k štruktúre 51 sú podobné postupom opísaným v schéme B. V prípade, že X je atóm síry, sulfónová skupina štruktúry 51 môže byť oxidovaná na odpovedajúce sulfóny a sulfoxidy ako bolo opísané vyššie. Ďalej, ak je X atóm O, NR alebo  $\text{SO}_2$ , môže byť štruktúra 51 redukovaná na nasýtené deriváty katalytickou hydrogenáciou v prítomnosti vhodného katalyzátora a vhodného rozpúšťadla, čím vznikne nasýtený derivát 52. Ako už bolo spomínané, v prípade, že X je atóm dusíka, amino skupina je počas prípravy chránená vhodnou ochrannou

skupinou. V takom prípade je výhodnou ochrannou skupinou 1,1-dimetyletylkarbamát (BOC). Ochranná skupina je po skončení syntézy odstránená a výsledná zlúčenina sa môže použiť na prípravu derivátov opísaných v schéme A.

Nasledujúce zlúčeniny vzorca (I), ktoré majú 6-členný heterocyklický kruh obsahujúci napríklad atóm dusíka, atóm síry, atóm kyslíka, sulfónovú alebo sulfoxidovú skupinu sa pripravujú priamo podľa metód opísaných v schéme A, v schéme G a v schéme H:

fenylmetyléster (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamín)metyl]2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)pyridínkarboxylovej kyseliny;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)fenyl]-5-oxazolidinyl)-metyl]-acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-4-piperidiny]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidiny]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-4-piperidiny]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidiny]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-4-piperidiny]-3,5-difluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidiny]-3,5-difluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(indol-2-karbonyl)-4-piperidiny]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[3-[4-[1-(izoxazol-5-karbonyl)-4-piperidiny]l]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[3-[4-[1-(metylsulfonyl)-4-piperidiny]l]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamid;

metyléster (S) - (-) -4- [4- [5- [ (acetylamino)metyl] -2-oxo-3-oxazolidiny]l]-2-fluórfenyl)-1-piperidínkarboxylovej kyseliny;

(S)-(-)-N-[3-[4-[1-(kyanometyl)-4-piperidiny]l]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[3-[4-[1-(2-fluórfenyl)-4-piperidiny]l]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[3-[4-[1-(formyl)-4-piperidiny]l]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamid;

1,1-dimetyletyl ester (S)-(-)-4-[4-[5-[[2,2-dichlóracetyl)-amino]metyl]-2-oxo-3-oxazolidiny]l]-2-fluórfenyl)-1-piperidínkarboxylové kyseliny;

(S)-(-)-2,2-dichlór-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-(4-piperidiny]fenyl]-5-oxazolidiny]metyl]acetamid;

(S)-(-)-2,2-dichlór-N-[[2-oxo-3-(3-fluór-4-[1-[(acetoxo)acetyl]-4-piperidiny]fenyl]-5-oxazolidiny]metyl]acetamid;

(S)-(-)-2,2-dichlór-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidiny]fenyl]-5-oxazolidiny]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-(acetoxo)acetyl]-4-piperidiny]fenyl]-5-oxazolidiny]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[tetrahydro-2H-pyrán-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid ;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S,S-dioxid

(S)-(-)-N-[[3-(3-fluór-4-(tetrahydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S,S-dioxid

(S)-(-)-N-[[3-(4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)fenyl)-2oxo-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[(3-[4-[tetrahydro-2H-pyrán-4-yl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)-metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]2-oxo-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[ [3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl) fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S,S dioxid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S oxid ;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl) fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S oxid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(tetrahydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S,S dioxid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-oxo-2-tiazolinyl)-4-piperidiny]l]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-4-piperidiny]l]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl] acetamid.



V schéme 1 je opísaná metóda pre prípravu zlúčenín medziproduktu 1, ktorý má čiastočne nasýtený 6-členný heterocyklický kruh obsahujúci dusík vo vysoko enantiomericky obohatenej forme. Ako ukazuje schéma 1, prvým krokom je väzba štruktúry 53 a štruktúry 54, čím vzniknú zlúčeniny 55 a 56. Trifalová skupina zlúčeniny 53 môže byť na obidvoch stranách dvojitej väzby, kde môže byť jednoducho pripravená z odpovedajúceho bežne dostupného ketónu. Štruktúra 54 môže byť pripravená postupom opísaným v PCT/U592/08267 a PCT/U593/09589. Reakcia prebieha niekoľko dní, napríklad 1 až 5 dní v prítomnosti vhodného katalyzátora, napríklad tris(dibenzylidénacetón)dipaládia (0). Ochranná aminoskupina, zlúčeniny 55 sa odstráni pôsobením jódotrimetylsilánu a ochranná aminoskupina zlúčeniny 56 sa odstráni pôsobením trifluóroctovej kyseliny alebo jódotrimetylsilánu, čím vzniknú odpovedajúce zlúčeniny 57 a 58. Zlúčeniny 57 a 58 môžu byť využité na prípravu derivátov, ktoré opisuje schéma A.

Podľa vyššie uvedeného postupu, bez podstatných zmien, len zámenou 7 alebo 8-členného heterocyklického kruhu za 6-členný heterocyklický kruh štruktúry 53, môžu byť pripravené zlúčeniny, ktoré majú 7 alebo 8-členný heterocyklický kruh obsahujúci dusík vo vysoko enantiomericky obohatenej forme. Ich príprava je detailne ilustrovaná v nasledujúcich príkladoch 75 až 79.

Nasledujúce zlúčeniny so vzorcom (I) sa pripravujú presne podľa metódy opísanej v schéme A a v schéme I:

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-oxo-2-tiazoliny)]-3,6-dihydro-2H-pyridín-5-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)]-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxyl)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

metyléster (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-3,6-dihydro-1(2H)piperidínkarboxylovej kyseliny;

(S)-(-)-N-[(2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-[1-[(acetoxo)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

metyléster (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)piperidínkarboxylovej kyseliny;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-(3-fluór-4-[1-[(acetoxo)acetyl]5,6-dihydro-2H-pyridín-3-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-5,6-dihydro-2H-pyridín-3-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxo)acetyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepín-5-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepín-5-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-(3-fluór-4-[1-[(acetoxo)acetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepín-4-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(5S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-hexahydro-1H-azepín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

Druhým spôsobom na prípravu zlúčenin medziproduktu 1, ktorý má čiastočne nasýtený 6-členný heterocyklický kruh obsahujúci dusík vo vysoko enantiomericky obohatenej forme ukazuje schéma J. Ako je vidieť v schéme J, štruktúra 59 reaguje s chráneným anilínom 19 a vzniká tak štruktúra 60. Následnou acyláciou vzniká štruktúra 61, ktorá reaguje s vhodnou kyselinou, aby sme dostali zmes zlúčenin 62 a 63. Regioizoméry môžu byť oddelené chromatografiou, ako opisuje príklad 72 a 73. Ochranné skupiny sú potom odstránené pôsobením jodotrimetylsilánu, čím vzniknú požadované zlúčeniny 64 a 57, ktoré môžu byť použité na prípravu derivátov zlúčenín opísaných v schéme A. Alternatívou k použitiu 4-ketoizoméru štruktúry 59 je 4-izomér štruktúry 58. Prípadne je možné zameniť hydroxylovú skupinu štruktúry 61 alebo jej 4-izomér za atóm fluóru, použitý vo vhodnom činidle, napríklad dietylaminosírantrifluoridu a vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad dichlórmetyléne. Eliminačný krok, ukázaný pre štruktúru 61, sa v tomto prípade neuskutočňuje. Táto zámenná reakcia je ďalej podrobne opísaná v príklade 74.

Nasledujúce zlúčeniny vzorca (I) boli pripravené priamo podľa metódy uvedenej na schéme A a schéme J:

(S)-(-)-N-([2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxy)acetyl]3,4-dihydro-2H-pyridín-5-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl] acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-3,4-dihydro-2Hpyridín-5-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl] acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-formyl-4-fluór-4-piperidiny]l]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

Tieto zlúčeniny sú vhodné na liečbu mikrobiálnych infekcií ľudí a iných teplokrvných živočíchov ako parenterálnou tak orálnou cestou.

Farmaceutické prípravky podľa vynálezu môžu byť pripravené kombináciou zlúčenín vzorca (I) s tuhými alebo kvapalnými farmaceutickými nosičmi, prípadne s farmaceuticky prijateľnými pomocnými látkami, použitím štandardných technológií. Tuhé formy prípravkov zahrňujú prášky, tablety, disperzné granule, kapsule, tobolky a čapíky. Pevným nosičom môže byť najmenej jedna látka, ktorá môže mať tiež funkciu riedidla, aromatického činidla, rozpúšťadla, lubrikantu, suspendujúceho činidla a zapuzdrujúceho činidla. Inertné tuhé nosiče sú uhličitan horečnatý, stearát horečnatý, mastenec, cukor, laktóza, pektín, dextrín, škrob, želatína, materiály na báze celulózy, málo rozpustné vosky, kakao, maslo a ďalšie. Tekuté prípravky zahrňujú roztoky, suspenzie, a emulzie. Napríklad, môžu byť poskytnuté roztoky zlúčenín podľa vynálezu rozpustené vo vode a voda-propylénglykole a voda-polyetylénglykolových systémoch, ktoré môžu ľubovoľne obsahovať vhodné konvenčné farbivá, vonné látky, stabilizátory a zahusťujúce látky.

Teda, farmaceutický prípravok je získaný pomocou konvenčných techník vo forme dávkovej jednotky, obsahujúci účinné alebo vhodné množstvo aktívnej zložky, t. j. zlúčeniny vzorca (I) podľa vynálezu.

Množstvo aktívnej zložky, t. j. zlúčeniny vzorca (I) podľa vynálezu, vo farmaceutickom prípravku, a jej forma dávkovej jednotky, môže byť rôzne menená a prispôbovaná v závislosti na konkrétnej aplikácii, potencii konkrétnej zlúčeniny, požadovanej koncentrácii. Obyčajne bude množstvo aktívnej zlúčeniny v rozmedzí 0,5 % hmotnostných až 90 % hmotnostných prípravku.

Pri terapeutickom použití na liečbu bakteriálnych infekcií teplokrvných živočíchov budú zlúčeniny alebo ich farmaceutické prípravky podávané orálne a/alebo parenterálne v takých dávkach, aby bola dosiahnutá a udržaná taká koncentrácia aktívnej zložky v krvnej plazme zvieraťa podrobeného liečeniu, ktorá bude antibakteriálne účinná. Obyčajne býva antibakteriálne účinné množstvo aktívnej zložky v rozmedzí od asi 0,1 až do asi 100, výhodnejšie od asi 3,0 až do asi 50 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Je zrejme, že dávkovanie sa môže meniť v závislosti na požiadavkách pacienta, závažnosti bakteriálnej infekcie, ktorá je liečená a konkrétnej použitej zlúčenine. Tiež, sa rozumie, že počiatočné dávkovanie môže byť zvýšené nad hornú hranicu pri potrebe rýchleho dosiahnutia požadovanej hladiny látky v krvi, alebo môže byť počiatočné dávkovanie menšie ako je optimum a denná dávka môže byť progresívne zvýšená počas liečby v závislosti na konkrétnej situácii. Ak je potrebné, denná dávka môže byť tiež rozdelená na niekoľko dávok, napríklad 2 krát až 4 krát za deň.

Zlúčeniny vzorca (I) podľa vynálezu sú podávané parenterálne tj. injekčne, napríklad, intravenóznou injekciou alebo inými parenterálnymi cestami. Farmaceutické prípravky pre parenterálne podávanie budú obecné obsahovať farmaceuticky vhodné množstvo zlúčeniny vzorca (I) alebo rozpustné soli (kyselinou obohatené soli alebo bázy soli) rozpustené vo farmaceuticky prijateľnom kvapalnom nosiči, napríklad voda-pre-injekcie a tlmivého roztoku, čím vznikne vhodný puľrový izotonický roztok. Napríklad s pH asi 3,5 až 6. Vhodné puľrovacie látky zahŕňujú napríklad ortofosfát trojsodný, hydrogénuhličitan sodný, citrát sodný, N-metylglutamín, L(+)-arginín, L(+)-lyzín, čo sú známe, ale netypické puľrovacie prípravky. Zlúčenina vzorca (I) bude rozpustená v nosiči v množstve postačujúcom na získanie farmaceuticky prijateľnej injekovateľnej koncentrácie v rozmedzí asi 1 mg/ml až asi 400 mg/ml roztoku. Výsledný kvapalný farmaceutický prípravok bude podávaný tak, aby bolo dosiahnuté vyššie zmienené, antibakteriálne účinné dávky. Zlúčeniny vzorca (I) podľa vynálezu je vhodné podávať orálne v tuhej aj kvapalnej forme.

Antimikrobiálna aktivita bola testovaná in vivo na myšiach. Skupina samíc myší (šesť myší, každá z nich vážila 18 až 20 gramov) bola naočkovaná intraperitoneálne baktériami, ktoré boli rozmrazené tesne pred použitím a suspendované v mozgovosrdečnej infúzii (brain heart infusion) so 4 % pivovarských kvasníc (*Staphylococcus aureus*) alebo mozgovosrdečnej infúzii (brain heart infusion) (*Streptococcus species*). Antibiotická liečba v šiestich dávkových úrovniach na drogu bola podaná jednu hodinu a päť hodín po injekcii ako orálnou intubáciou tak subkutaneálnou cestou. Prežívanie bolo pozorované denne po šesť dní. ED<sub>50</sub> hodnoty založené na priemernej mortalite boli vypočítané s použitím presných analýz. Skúmané zlúčeniny sú porovnávané s dobre známym antimikrobiálnym vankomycínom a U-100592 ako kontrolou. Viď "Upjohn Oxazolidinon Antibacterial Agent", listy uvedené na 35. vnútrovedeckej konferencii o antimikrobiálnych prípravkoch a chemoterapii. Údaje sú uvedené v tab.1 a tab.2.

Tabuľka1

Príklad č.	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	Vankomycín ED <sub>50</sub> (mg/kg)
3	5,00	3,00
4	>20,00	3,10
5	3,60	1,30
6	>20,00	5,00
10	20,00	2,00
11	>20,00	2,90
12	20	2,00
13	>10,00	1,50
16	17,00	3,60
19	6,80	1,80
21	>20,00	1,80
22	2,30	2,40
23	>20,00	1,60
24	>20,00	1,90
28	15,30	1,90
29	5,00	1,90
33	10,60	1,60
34	6,30	1,60
37	8,70	1,80
39	3,00	1,80
40	1,00	1,80
44	5,00	0,90
47	7,10	1,90

Tabuľka2

Príklad č.	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	U-100 592 ED <sub>50</sub> (mg/kg)
45	2,80	2,10
46	7,90	2,30
48	17,50	2,10
49	2,40	2,10
50	2,20	2,90
51	2,80	5,20
52	4,00	2,30
53	>20	2,30
54	6,60	2,90
55	2,30	2,50
56	4,40	2,70
57	6,20	2,70
59	4,2	4,40
60	3,1	4,40
61	6,10	2,70
62	12,0	2,40
63	4,90	4,80
64	4,60	2,90
67	13,3	6,0
68(a)	3,50	3,50
69(a)	10,0	7,80
71	13,4	4,40
74	10,3	4,40
76	>20	3,50
78	6,0	3,20
83	7,50	4,10
84	6,50	4,10

Na lepšiu ilustráciu povahy vynálezu a spôsobu jeho uvedenia do praxe sú tu prezentované nasledujúce príklady.

### Príklad 1

#### (S)-N-[[3-[3-Fluór-4-[1-(karbobenzyloxy)-(3-metyl)-3-azetidiny]]-feny]]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid

Krok I:

#### Etyl-(1-kyano-1-(4-nitro-2-fluórfenyl))-propionát

Vysušená 1 l guľatá baňka s tromi hrdlami vybavená magnetickým miešadlom a nálevkou sa naplní 6,40 g hydridu sodneho (0,160 mol, 60 % olejová disperzia) po premytí pentánom (3 x 40 ml) a vysušení vo vákuu. Hydrid sa suspenduje v 100 ml tetrahydrofuránu, ochladí na 0 °C a reaguje s roztokom etylkyanoacetátu (8,6 ml, 0,080 mol) v 150 ml THF počas 15 minút s vývojom plynu. Výsledný mliečny roztok enolátu sa mieša päť minút a potom reaguje s roztokom 3,4-difluórnitrobenzénu (I) (8,8 ml, 0,080 mol) v 150 ml THF pričom sa okamžite oranžovo zafarbí. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa zohreje na 50 °C počas 18 hodín. Vzniknutá červená suspenzia sa ochladí na laboratórnu teplotu a postupne reaguje s 100 g jódmetánu (0,72 mol), 33 g uhličitanu draselného (0,24 mol) a 100 ml acetónu. Na pohľad nezmenený roztok sa zohreje na 60 °C na ďalších 16 hodín. Zhnednutá suspenzia sa ochladí na laboratórnu teplotu, prefiltruje cez vrstvu celitu a filtrát sa zahustí vo vákuu. Výsledný zvyšok sa zriedi 500 ml vody a extrahuje dvakrát etylacetátom (500 ml). Spojená organická fáza sa premyje jeden raz solným roztokom (300 ml), vysuší pomocou MgSO<sub>4</sub>, prefiltruje a koncentruje, čím vznikne 21,39 g hnedého oleja. Tento surový materiál sa prečistí pomocou LC na 850 g (230-400) silikagélu v zmesi 20% etylacetát/hexán, čím sa získa 18,14 g (100%) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme žltého oleja, ktorý spontánne kryštalizuje. Teplota topenia 56,0 °C až 57,0 °C;

R<sub>f</sub> = 0,34 (20% etylacetát/hexán);

IR (čistý) 1752, 1534, 1423, 1355, 1428, 1239, 1213, 1099, 811, 741 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,16 (m, 1H aromatic.), 8,03 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=10,4 Hz, aromatic.), 7,80 (dd, 1H, J=7,6 Hz, J=8,6 Hz, aromatic.), 4,33 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 2,04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,28 (t, 3H, J=7,2 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

HRMS vypočítané pre C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>1</sub>+H<sub>2</sub>: 267,0781. Nájdené: 267,0799.



Krok 2:

Etyl-(1-aminometyl-1-(4-amino-2-fluórfenyl))-propionát

Zmes etyl-(1-kyano-1-(4-nitro-2-fluórfenyl))-propionátu (17,9 g, 67,3 mmol) v absolútnom etanole (500 ml) reaguje s Raney niklovým katalyzátorom (30,9 g 50 % suspenzia vo vode) a podrobí sa hydrogenácii v Parrovej aparatúre počas 17 hodín. (172,25 až 206,70 kPa H<sub>2</sub>, laboratórna teplota). Reakčná zmes sa potom filtruje cez celit (opakované EtOH preplachovanie) a koncentruje vo vákuu (teplomet, Hi-vac) pre získanie zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme zlatistého syropu (15,6 g, 97 %). Tento materiál by sa mohol čistiť chromatograficky na silikagéli pri použití gradientové elúcie v zmesi 15 % metanol/etylacetát, ale obyčajne nasleduje ďalší krok bez čistenia.

R<sub>f</sub> = 0,32 (15% MeOH/EtOAc);

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,00 (t, J=8,5, 1H, aromatic.), 6,45 (dd, J=8,2, 2,3, 1H, aromatic.), 6,36 (dd, J=13,1, 2,4, aromatic.), 4,18 (q, J=7,0, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,76 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,06 (dd, J=18,2, 13,8, 2H, CH<sub>2</sub>H), 1,52 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1,21 (t, J=7,1, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH); IR (kvapalný) 1722, 1634, 1513, 1445, 1305, 1283, 1243, 1172, 1132, 845 cm<sup>-1</sup>

HRMS: vypočítané pre (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>F<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 240,1274; Nájdené: 240,1293.

Krok 3:

3-Metyl-3-(4-amino-2-fluórfenyl)2-azetidínón

Zmes etyl-(1-aminometyl-1-(4-amino-2-fluórfenyl))propionátu (2,1 g, 8,7 mol) v THF (50 ml) sa pridáva pomaly injekčnou striekačkou do studeného (0 °C) roztoku metylmagnéziumbromidu (15 ml 3M roztoku v éteri, 45 mmol, zriedené 100 ml THF). Po pridaní celej dávky sa striekačka vypláchne ďalším THF (2 x 12 ml). Chladiaci kúpeľ sa odstráni a roztok sa mieša pri laboratórnej teplote počas troch hodín, potom sa vyleje do nasýteného chloridu amónneho (aq, asi 500 ml) a prchavé látky sa odstránia vo vákuu. Výsledná vodná fáza sa extrahuje trikrát t-butylmetyléterom a spojené fázy sa raz promyjú vodou, raz soľným roztokom, vysušia pomocou MgSO<sub>4</sub>, filtrujú a koncentrujú, aby sa získalo 1,4 g žltého syropu. Extrakcia vodnej fázy etylacetátom poskytuje ďalších 190 mg surového produktu. Takto získané surové produkty sa spoja a čistia chromatografiou na silikagéli v zmesi 50 % etylacetát/hexán k získaniu zlúčeniny uvedenej v nadpise (1,0 g, 60 %) vo forme svetlo žltej tuhej látky,

teplota topenia 125 – 127 °C;

R<sub>f</sub> 0,21 (50 % EtOAc/hexán);

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (t,  $J=8,3$ , 1H, aromatic.), 6,45 -6,35 (m, 2H, aromatic.), 5,77 (br s, 1H, NH), 3,75 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,54 (dd,  $J=5,5$ , 2,4, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3,45 (d,  $J=5,5$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1,64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

IR (mull) 3439, 3342, 3236, 1738, 1635, 1516, 1441, 1210, 1146, 631  $\text{cm}^{-1}$

Vypočítané pre  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_1\text{N}_2\text{O}_2$ ; C, 61,84, H, 5,71, N, 14,43. Nájdené: C, 62,13, H, 5,81, N, 14,36.

Krok 4:

3-(4-amino-2-fluórfenyl)-3metylazetidín

Vysušená 2 l banka s guľatým dnom a 3 hrdlami vybavená mechanickým miešadlom, spätným chladičom a nálevkou sa naplní 300 ml tetrahydrofuránu a 350 ml 1M hydridu hlinitolítneho (0,35 mol) po ochladení na  $0^\circ\text{C}$ . Tento roztok reaguje s roztokom 9,85 g 3-metyl-3-(4-amino-2-fluórfenyl)2-azetidínónu (0,051 mol) v 210 ml THF, pričom dochádza k vývoju plynu a zafarbeniu do žltá. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakcia sa znovu zahrieva, čo vyvolá rýchlu tvorbu bielej zrazeniny. Po 20 hodinách sa na pohľad nezmenená reakčná zmes ochladí na laboratórnu teplotu a reakcia sa potlačí prídáním 13 ml vody, 12 ml 5M hydroxidu sodného a 47 ml vody. Výsledná hustá želatinová suspenzia sa zriedi jedným litrom etylacetátu, filtruje cez vrstvu celitu, koncentruje a suší vo vákuu, čím sa získá 9,82 g zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme svetlo oranžového syropu.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,78 (t, 1H,  $J=8,5$  Hz, aromatic.), 6,37 (m, 2H, aromatic.), 4,06 (d, 2H,  $J=8,2$  Hz,  $\text{N-CH}_2\text{a}$ s), 3,81 (bs, 3H, NHs), 3,58 (d, 2H,  $J=8,2$  Hz,  $\text{H-CH}_2\text{b}$ s), 1,65 (s 3H,  $\text{CH}_3$ ).

Krok 5

N-karbobenzyloxy-3-(N-karbobenzyloxy-3-fluóranilín-4-yl)-3-metylazetidín

Banka s kruhovým dnom o obsahu 500 ml vybavená magnetickým miešadlom a nálevkou bola naplnená 85 ml vody, 38,4 g hydrogenuhličitanu sodného (0,46 mol) a roztokom 9,82 g 3-(4-amino-2-fluórfenyl)-3-metylazetidínu (0,051 mol) v 165 ml acetónu. Výsledná pomarančová suspenzia sa ochladí na  $0^\circ\text{C}$  a reaguje s 43 ml benzylchloroformátu (0,30 mol), čo vyvolá vývoj plynu a zmenu farby reagujúcej zmesi na svetlo žltú. Chladiaca zmes sa odstráni a reakčná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 65 hodín. TLC idikuje neúplnú spotrebu počiatočného aminoanilínu, a tak sa pridá ďalších 12,8 g

hydrogenuhličitanu sodného (0,15 mol) a 14 ml benzylchloroformátu (0,10 mol), čo vyvolá ďalší vývoj plynu. Po dvoch hodinách sa reakčná zmes zriedi 350 ml nasýteného hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje trikrát etylacetátom (300 ml). Zlúčené látky sa premyjú raz vodou (200 ml), raz soľným roztokom (200 ml), sušia pomocou  $MgSO_4$ , filtrujú a koncentrujú, aby poskytli 29,86 g žltého oleja. Tento surový materiál sa čistí pomocou LC na 850 g (230-400) silikagélu s využitím gradientovej elúcie v zmesi 25% etylacetát/hexán k získaniu 11,67 g (51 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise ve forme žltej tuhej látky.

$R_f = 0,18$ , (25% etylacetát/hexán);

IR (čistý) 1735, 1707, 1693, 1600, 1534, 1455, 1424, 1414, 1221, 1081  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,35 (m, 11H, aromatic.), 6,96 (m, 3H, aromatic. & NH), 5,19 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 5,09 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 4,30 (d, 2H,  $J=8,2$  Hz, N-CH<sub>2a</sub>s), 4,00 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz, N-CH<sub>2b</sub>s), 1,59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) 160,4 (d,  $J_{CF} = 245$  Hz), 156,6, 153,0; 138,1 (d,  $J_{CF} = 11$  Hz), 136,5, 135,7, 128,6, 128,4, 128,2, 127,9, 127,8, 127,5, 127,0, 126,9, 113,9, 106,6 (d,  $J_{CF} = 27$  Hz), 67,1, 66,6, 60,8, 60,2, 36,1, 28,2;

Vypočítané pre  $C_{26}H_{25}N_2O_4F_1$ : C, 69,63; H, 5,62; N, 6,25. Nájdene C, 69,37; H, 5,69; N, 5,87.

Krok 6:

(R)-(-)-N-karbobenzyloxy-3-metyl-3-[2-fluór-4-[5-hydroxymetyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]azetidín

Banka s kruhovým dnom o obsahu 500 ml obsahujúca 11,48 g N-karbobenzyloxy-3-(N-karbobenzyloxy-3-fluóranilín-4-yl-3-metylazetidínu (25,6 mmol) vybavená magnetickým miešadlom sa naplní 100 ml tetrahydrofuránu (čerstvo destilovaného) a ochladi sa na  $-78$  °C. Tento svetlo žltý homogenný roztok sa nechá reagovať s 16,6 ml n-butyllítia (26,6 mmol), čo spôsobí mierne stmavnutie roztoku. Karbamátový ión sa mieša 30 minút pri zníženej teplote a potom reaguje s 3,8 ml R-glycidylbutyrátu (26,6 mmol) bez viditeľnej zmeny. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakcia sa zahreje na laboratórnu teplotu na 16 hodín. Vzniknutý oranžový nepriehľadný roztok sa zriedi 200 ml nasýteného chloridu amónneho a extrahuje dvakrát etylacetátom (250 ml). Spojené extrakty sa premyjú raz nasýteným hydrogenuhličitanom sodným (200 ml), raz soľným roztokom (300 ml), vysušia pomocou  $MgSO_4$ , filtrujú a koncentrujú na získanie 15,72 g zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme oranžového oleja. Tento surový materiál sa prečistí LC na 530 g (230-400) silikagéla v zmesi 80 % etylacetát/hexán, čím sa získa 6,79 g (64 %) svetlo žltej amorfnej tuhej látky.

R<sub>f</sub> 0,28 (80 % etylacetát/hexán);

[α]<sub>D</sub> = -35° (c 0,8967, metanol);

IR (čistý) 1754, 1708, 1516, 1454, 1429, 1415, 1358, 1228, 1194, 1076 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=13,0 Hz, aromatic.), 7,33 (m, 5H, aromatic.), 7,19 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aromatic.), 7,03 (t, 1H, J=8,7 Hz, aromatic.), 5,09 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 4,73 (m, 1H, metín), 4,30 (d, 2H, J=8,2 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub> s), 3,97 (m, 5H, Ph-C-CH<sub>2b</sub>s, Ph-N-CH<sub>2</sub>s, HO-CH<sub>2a</sub>), 4,73 (m, 1H, HO-CH<sub>2b</sub>), 2,80 (t, 2H, J=6,3 Hz, HO), 1,60 (s, 3H, CH);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 160,2 (d, J<sub>CF</sub>=246 Hz), 156,5, 154,2, 138,0 (d, J<sub>CF</sub>=11Hz), 136,3, 128,2, 128,1, 127,8, 127,7, 126,9 (d, J<sub>CF</sub>=7 Hz), 113,1 (d, J<sub>CF</sub>=3 Hz), 106,2 (d, J<sub>CF</sub>=27 Hz), 72,6, 66,5, 62,4, 60,1, 46,0, 35,9, 28,0;

Rozpustené = 3,8% etylacetát;

Vypočítané pre C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>F<sub>1</sub> a 3,8% etylacetát: C, 63,41; H, 5,73; N, 6,50.

Nájdené: C, 63,15; H, 5,52; N, 6,58. HRMS vypočítané pre C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>F<sub>1</sub>: 415,1169. Nájdené: 415,1674.

#### Krok 7

#### Sulfoester (R)-(-)-N-karbobenzyloxy-3-metyl-3-[2-fluór-4-[5-hydroxymetyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]azetidimetónu

Banka s kruhovým dnom o obsahu 500 ml obsahujúca 6,55 g (R)-(-)-N-karbobenzyloxy-3-metyl-3-[2-fluór-4-[5-hydroxymetyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-fenyl]azetidínu (15,3 mmol) vybavená magnetickým miešadlom sa naplní 150 ml dichlorometánu a ochladí sa na 0 °C. Tento svetlo žltý homogenný roztok reaguje s 3,2 ml trimetylamínu (23,0 mmol) a 1,4 ml metánsulfonylchloridu (18,4 mmol). Pri reakcii nedochádza k žiadnej viditeľnej zmene. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa zahreje na laboratórnu teplotu na 1 hooding. Na pohľad nezmenený roztok sa zriedi 100 ml 0,5N kyseliny chlorovodíkovej, zamieša sa, vrstvy sa oddelia a kyslá vrstva sa extrahuje raz chlorometánom (100 ml). Spojené extrakty sa premyjú raz soľným roztokom (75 ml), vysušia pomocou MgSO<sub>4</sub>, filtrujú a koncentrujú, čím sa získa 7,68 g (100 %) zlučieniny uvedenej v nadpise vo forme svetlo žltej amorfnej tuhej látky.

R<sub>f</sub> = 0,40 (80 % etylacetát/hexán);

IR (mull) 1758, 1703, 1516, 1418, 1358, 1337, 1230, 1176, 1075, 965 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=12,8 Hz, aromatic.), 7,33 (m, 5H, aromatic.), 7,17 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aromatic.), 7,06 (t, 1H, J=8,5 Hz, aromatic.), 5,10 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 4,92 (m, 1H, metín), 4,50 (dd, 1H, J=3,6 Hz, J=11,7 Hz, MsO-CH<sub>2a</sub>), 4,42 (dd, 1H, J=4,1 Hz, J=11,7 Hz, MsO-

CH<sub>2b</sub>), 4,31 (d, 2H, J=8,1 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub>s), 4,13 (t, 1H, J=9,2 Hz, Ph-N-CH<sub>2a</sub>s), 4,00 (d, 1H, J=8,5 Hz, Ph-C-CH<sub>2b</sub>s), 3,39 (dd, 1H, J=6,2 Hz, J=9,2 Hz, Ph-N-CH<sub>2b</sub>), 3,10 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1,62 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 160,3 (d, J<sub>CF</sub> =247 Hz), 156,5, 153,3, 137,6 (d, J<sub>CF</sub> =11Hz), 136,4, 129,0, 128,8, 128,3, 127,9, 127,8, 127,3, 127,2 (d, J<sub>CF</sub> =6 Hz), 113,3 (d, J<sub>CF</sub> =3 Hz), 106,5 (d, J<sub>CF</sub> =28 Hz), 69,4, 67,8, 66,6, 60,4, 46,2, 37,7, 36,1, 28,1;

Vypočítané pre C<sub>25</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>F<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: C, 56,09; H, 5,12; N, 5,69. Nájsené: C, 55,76; H, 5,17; N, 5,61.

Krok 8:

(R)-(-)-N-karbobenzyloxy-3-metyl-3-[2-fluór-4-[5-aminometyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]azetidín

Dva v peci vysušené 100 ml uzavierateľné válce vybavené magnetickým miešadlom sa rovnako naplnia 7,50 g roztoku sulfoesteru (R)-(-)-N-karbobenzyloxy-3-metyl-3-[2-fluór-4-[5-hydroxymetyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]azetidínmetónu (15,2 mmol) v 75 ml metanolu a 75 ml tetrahydrofuránu (čerstvo predestilovaného). Tento svetlo žltý homogenný roztok sa saturuje plynným amoniakom počas desať minút až sa stane takmer bezfarebným, uzavrie sa teflónovým skrutkovacím uzáverom a zohreje sa na 100 °C na 64 hodín. Reakčná zmes sa zlučí a koncentruje, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise vo forme surovej žltej peny.

Krok 9:

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(karbobenzyloxy)-(3-metyl)-3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví nasledovne: (R)-(-)-N-karbobenzyloxy-3-metyl-3-(2-fluór-4-[5-aminometyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]azetidín sa zriedi s 220 ml dichlórmetánu, ochladí na 0 °C a reaguje s 3,7 ml pyridínu (46 mmol) a 1,8 ml acetanhydridu (19 mmol). Nie je pozorovateľná žiadna viditeľná zmena. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa zohreje na laboratórnu teplotu na 16 hodín. Na pohľad nezmenený roztok sa koncentruje na žltú penu, zriedi 50 ml dichlórmetánu a filtruje, čím sa odstránili nerozpustné zrazeniny. Filtrát sa čistí pomocou LC na 340 g (230-400) silikagélu v zmesi 2,5 % metanol/etylacetát, aby sa získalo 5,85 g (84 %) (S)-N-[[3-[3-fluóro-4-[1-

(karbobenzyloxy)-(3-metyl)-3-azetidiny]-feny]-2-oxo-5-oxazolidiny]-metyl]-acetamidu, ako bezfarebnej sklovitej látky.

$R_f=0,24$  (2,5 % metanol/etylacetát);

$[\alpha]_D = -19^\circ$  (c 0,9971, metanol);

IR (mull) 1754, 1706, 1676, 1516, 1430, 1415, 1357, 1227, 1194, 1075  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (dd, 1H,  $J=2,1$  Hz,  $J=12,9$  Hz, aromatic.), 7,33 (m, 5H, aromatic.), 7,13 (dd, 1H,  $J=2,2$  Hz,  $J=8,5$  Hz, aromatic.), 7,04 (t, 1H,  $J=8,5$  Hz, aromatic.), 6,65 (bt, 1H,  $J=6,2$  Hz, HN), 5,10 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ ), 4,79 (m, 1H, metín), 4,30 (d, 2H,  $J=8,2$  Hz, Ph-C- $\text{CH}_{2a}$ s), 4,01 (m, 3H, Ph-C- $\text{CH}_{2b}$ s, Ph-N- $\text{CH}_{2a}$ ), 3,78 (dd, 1H,  $J=6,7$  Hz,  $J=9,1$  Hz, Ph-N- $\text{CH}_{2b}$ ), 3,64 (m, 2H, NH- $\text{CH}_{2s}$ ), 2,02 (s, 3H, O=C- $\text{CH}_3$ ), 1,60 (s, 3H, Ph-C- $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 171,2, 160,3 (d,  $J_{\text{CF}}=246$  Hz), 156,6, 154,2, 137,9 (d,  $J_{\text{CF}}=11$  Hz), 136,5, 128,9 (d,  $J_{\text{CF}}=7$  Hz), 113,2 (d,  $J_{\text{CF}}=2$  Hz), 106,4 (d,  $J_{\text{CF}}=28$  Hz), 72,0, 66,6, 60,7, 60,3, 47,3, 41,7, 36,1, 28,1, 22,9;

Vypočítané pre  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1$ : C, 63,29; H, 5,75; N, 9,23. Nájdene: C, 62,98; H, 5,96; N, 8,98.

## Príklad 2

### (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-metyl]-3-azetidiny]-feny]-2-oxo-5-oxazolidiny]-metyl]-acetamid

Parrova banka o obsahu 500 ml sa naplní roztokom 5,83 g (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(karbobenzyloxy)-(3-metyl)3-azetidiny]-feny]-2-oxo-5-oxazolidiny]-metyl]-acetamidu (12,8 mmol) v 100 ml metanolu a 1,17 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Čierna suspenzia sa umiestni pod vodíkovú atmosféru pri tlaku 275,60 kPa a mieša sa počas 4 hodín za konštantného tlaku 192,92 kPa. Parrova banka sa premiestni z hydrogenátora, reakčná zmes sa filtruje cez vrstvu celítu a koncentruje, čím sa získa 4,05 g (99 %) vybielenej amorfnej tuhej látky. 1,00 g tohoto materiálu sa prečistí pomocou LC na 100g (230-400) silikagéla v zmesi 2: 17: 83  $\text{NH}_4\text{OH}$ /metanol/dichlórmetán, aby sa získalo 776 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarebného plynu.

$R_f = 0,26$  (2: 17: 83  $\text{NH}_4\text{OH}$ /metanol/dichlórmetán);

$[\alpha]_D -23^\circ$  (c 0,9015, metanol);

IR (mull) 1752, 1662, 1630, 1554, 1515, 1435, 1412, 1227, 1194  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (dd, 1H,  $J=2,2$  Hz,  $J=12,8$  Hz, aromatic.), 7,12 (dd, 1H,  $J=2,2$  Hz,  $J=8,5$  Hz, aromatic.), 6,99 (t, 1H,  $J=8,6$  Hz, aromatic.), 6,33 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, O=C-NH), 4,78 (m, 1H, metín), 4,04 (m, 3H, Ph-C- $\text{CH}_{2a}$ s,

Ph-N-CH<sub>2a</sub>), 3,78 (dd, 1H, J=6,8 Hz, J=9,1 Hz, Ph-N-CH<sub>2b</sub>), 3,66 (m, 2H, NH-CH<sub>2s</sub>), 3,56 (d, 2H, J=7,8 Hz, Ph-C-CH<sub>2bs</sub>), 2,40 (bs, 1H, NH), 2,02 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1,67 (s, 3H, Ph-C-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz CDCl<sub>3</sub>) 171,2, 160,0 (d, J<sub>CF</sub>=246 Hz), 154,2, 137,3 (d, J<sub>CF</sub>=11Hz), 130,8 (d, J<sub>CF</sub>=15 Hz), 126,9 (d, J<sub>CF</sub>=7 Hz), 113,2, 106,3 (d, J<sub>CF</sub>=27 Hz), 71,9, 58,0, 47,3, 41,7, 40,5, 27,3, 22,9;

K.F. voda = 0,89%; Vypočítané pre C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> F<sub>1</sub> s 0,89% vody: C, 59,27; H, 6,32; N, 12,98. Nájdene: C, 59,07; H, 6,45; N, 12,89. HRMS vypočítané pre C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H<sub>1</sub>: 322,1567. Nájdene: 322,1569.

### Príklad 3

#### (S)-N-[3-[[3-fluór-4-[1-(karboxymetyl)-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid

V peci vysušená banka s kruhovým dnom o obsahu 25 ml vybavená magnetickým miešadlom sa naplní 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-metyl-3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamidu (0,75 mmol), 8 ml dichlórmetánu a ochladí sa na 0 °C. Bezfarebný, ale mierne nepriehľadný roztok reaguje s 0,16 ml trietylamínu (1,1 mmol) a 70 µl metylchloroformátu (0,90 mmol), čím sa stane reakčná zmes čirou. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa zahreje na laboratórnu teplotu na 2 hodiny. Na pohľad nezmenený roztok sa zriedi 30 ml dichlórmetánu, premyje raz vodou (20 ml), raz sol'ným roztokom (15 ml), vysuší pomocou MgSO<sub>4</sub> filtruje a koncentruje čím sa získa 267 mg bielej peny. Tento surový materiál sa čistí pomocou LC na 18 g (230-400) silikagéla v zmesi 5 % metanol/dichlórmetán, čím sa získá 219 mg (77%) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej peny.

R<sub>f</sub> = 0,30 ( 5 % metanol/dichlórmetán);

[α]<sub>D</sub> = -21° (c 1,0194, metanol);

IR (mull) 1755, 1706, 1676, 1631, 1517, 1394, 1227, 1208, 1195, 1076 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=12,9 Hz, aromatic.), 7,14 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aromatic.), 7,05 (t, 1H, J=8,6 Hz, aromatic.), 6,35 (bt, 1H, J=6Hz, NH), 4,80 (m, 1H, metín), 4,28 (d, 2H, J=8,2 Hz, CO<sub>2</sub>-N-CH<sub>2as</sub>), 4,04 (t 1H, J=9,0 Hz, Ph-N-CH<sub>2a</sub>), 3,97 (d, 2H, J=8,4 Hz, NH-CH<sub>2s</sub>, OCH<sub>3</sub>), 2,03 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1,61 (s, 3H, Ph-C-CH);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170,9, 160,2 (d, J<sub>CF</sub>=246 Hz), 157,1, 154,0, 137,8 (d, J<sub>CF</sub>=11Hz), 128,5 (d, J<sub>CF</sub>=15 Hz), 127,0 (d, J<sub>CF</sub>=7 Hz), 113,1 (d, J<sub>CF</sub>=3 Hz), 106,3 (d, J<sub>CF</sub>=27 Hz), 71,8, 60,4, 52,1, 47,2, 41,7, 35,9, 28,0, 22,9;

K.F. voda = 1,19%; Vypočítané pre  $C_{18}H_{22}N_3O_5F_1$  s 1,19% vody: C, 56,31; H, 5,91; N, 10,94. Nájdené: C, 56,27; H, 5,93; N, 10,93.

#### Príklad 4

#### (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(metoxyacetyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid

V peci vysušená banka s kruhovým dnom o obsahu 25 ml vybavená magnetickým miešadlom sa naplní 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-metyl-3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamidu (0,75 mmol), 8 ml dichlórmetánu a ochladí sa na 0 °C. Bezfarebný, ale mierne nepriehľadný roztok reaguje s 0,16 ml trietylaminu (1,1 mmol) a 85 µl metoxyacetylchloridu (0,90 mmol), čím vznikne jemný dymový zákal. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa zahreje na laboratórnu teplotu na 2 hodiny. Potom sa čistý bezfarebný roztok zriedi 25 ml dichlórmetánu, premyje raz vodou (15 ml), raz sol'ným roztokom (15 ml), vysuší pomocou  $MgSO_4$ , filtruje a koncentruje, čím sa získa 294 mg bielej peny. Tento surový materiál sa čistí pomocou LC na 27 g (230-400) silikagéla v zmesi 7 % metanol/dichlórmetán, čím sa získa 240 mg (81 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme tuhej amorfnej bielej látky.

$R_f = 0,23$  ( 7 % metanol/dichlórmetán);

$[\alpha]_D = -20^\circ$  (c 0,9736, metanol);

IR (mull) 1754, 1662, 1654, 1632, 1517, 1437, 1412, 1226, 1194, 1122  $cm^{-1}$ ;  
 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,45 (dd, 1H,  $J=2,1$  Hz,  $J=13,0$  Hz, aromatic.), 7,15 (dd, 1H,  $J=2,1$  Hz,  $J=8,5$  Hz, aromatic.), 7,07 (t, 1H,  $J=8,5$  Hz, aromatic.), 6,47 (bt, 1H,  $J=6$ Hz, NH), 4,80 (m, 1H, metin), 4,51 (d, 1H,  $J=9,0$  Hz, Ph-C- $CH_{2a}$ ), 4,35 (d, 1H,  $J=9,7$  Hz, Ph-N- $CH_{2b}$ , Ph-N- $CH_{2a}$ ), 3,66 (m, 1H, Ph-N- $CH_{2b}$ ), 3,66 (m, 2H, NH- $CH_{2s}$ ), 2,03 (s, 3H, O=C- $CH_3$ ), 1,63 (s, 3H, Ph-C- $CH_3$ );  
 $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) 171,2, 169,7, 160,4 (d,  $J_{CF} = 246$  Hz), 154,2, 138,2 (d,  $J_{CF} = 11$ Hz), 128,4 (d,  $J_{CF} = 14$  Hz), 127,3 (d,  $J_{CF} = 6$  Hz), 113,4, 106,6 (d,  $J_{CF} = 28$  Hz), 72,1, 71,5, 62,4, 59,5, 59,2, 47,5, 41,9, 36,9, 28,3, 23,1;

K.F. voda = 2,03%; Vypočítané pre  $C_{19}H_{24}N_3O_5F_1$  s 2,03% vody: C, 56,83; H, 6,25; N, 10,47. Nájdené: C, 56,99; H, 6,34; N, 10,49. HRMS vypočítané pre  $C_{19}H_{24}N_3O_5F_1$ : 394,1778. Nájdené: 394,1784.



Príklad 6

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(dichlóracetyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid

V peci vysušená banka s kruhovým dnom o obsahu 25 ml vybavená magnetickým miešadlom sa naplní 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-metyl-3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamidu (0,75 mmol), 8 ml dichlórmétanu a ochladí sa na 0 °C. Bezfarebný, ale mierne zakalený roztok reaguje s 0,16 ml trietylamínu (1,1 mmol) a 87 µl dichlóroacetylchloridu (0,90 mmol), čo vyvolá vývoj dymového zákalu. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa zahreje na laboratórnu teplotu na 3 hodiny. Číry bezfarebný roztok sa zriedi 15 ml vody a extrahuje dvakrát dichlórmétanom (25 ml). Zlúčené látky sa premyjú jeden raz soľným roztokom (15 ml), vysušia pomocou MgSO<sub>4</sub>, filtrujú a koncentrujú na získanie 353 mg hnedej peny. Surový materiál sa čisti pomocou LC na 25 g (230-400) silikagéla v zmesi 5 % metanol/dichlórmétan, čím sa získa 243 mg (75 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bledej tuhej amorfnej látky.

R<sub>f</sub> 0,26 ( 5 % metanol/dichlórmétan) ;

[α]<sub>D</sub> = -18° (c 0,9862, metanol); IR (mull) 1752, 1666, 1631, 1545, 1517, 144d, 1412, 1288, 1227, 1193 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (dd, 1H, J=2,1 Hz, J=13,0 Hz, aromatic.), 7,18 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aromatic.), 7,07 (t, 1H, J=8,6 Hz, aromatic.), 6,52 (bt, 1H, J=6,1 NH), 4,81 (m, 1H, metín), 4,70 (d, 1H, J=8,9 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4,48 (d, 1H, J=9,1 Hz, Ph-C-CH<sub>2b</sub>), 4,41 (d, 1H, J=10,1 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4,13 (d, 1H, J=10,0 Hz, Ph-C-CH<sub>2b</sub>), 4,06 (t, 1H, J=9,0 Hz, Ph-N-CH<sub>2a</sub>), 3,79 (dd, 1H, J=6,7 Hz, J=9,1 Hz, Ph-N-CH<sub>2b</sub>), 3,67 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub> s), 2,03 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1,67 (s, 3H, Ph-C-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171,3, 163,1, 160,3 (d, J<sub>CF</sub>=246 Hz), 154,2, 138,4 (d, J<sub>CF</sub>=11Hz), 127,6 (d, J<sub>CF</sub>=15 Hz), 127,1 (d, J<sub>CF</sub>=6 Hz), 113,4, 106,6 (d, J<sub>CF</sub>=27 Hz), 72,1, 64,6, 63,1, 60,3, 47,4, 41,8, 36,9, 28,2, 23,0;

K.F. voda = 1,3%; Vypočítané pre C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>1</sub>Cl<sub>2</sub> s 1,3% vody: C, 49,36; H, 4,75; N, 9,60. Nájdené: C, 48,97; H, 4,80; N, 9,53. HRMS vypočítané pre C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>1</sub>Cl<sub>2</sub> : 432,0893. Nájdené: 432,0900.

Príklad 7

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(3-metoxypropionyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-feny]]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid

V peci vysušená banka s kruhovým dnom o obsahu 10 ml vybavená magnetickým miešadlom sa naplní 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-metyl-3-azetidiny]]-feny]]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamidu (0,75 mmol), 4 ml dichlórmétanu, 81  $\mu$ l 3-metoxypropionovej kyseliny (0,83 mmol), 0,13 ml destilovaného dietylkyanofosfonátu (0,83 mmol) a ochladí sa na 0 °C. Bezfarebný roztok reaguje s 0,11 ml trietylamínu (0,78 mmol), čo vytvorí naružovelé zafarbenie. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa zahreje na laboratórnu teplotu na 66 hodín. Červeno hnedý roztok sa zriedi 20 ml dichlórmétanu a premyje sa jeden raz soľným roztokom (15 ml), vysuší pomocou MgSO<sub>4</sub>, filtruje a koncentruje, čím sa získá 297 mg červenej peny. Tento surový materiál sa čistí pomocou LC na 18 g (230-400) silikagélu v zmesi 7% metanol/dichlórmétán, čím sa získá 216 mg vybielenej tuhej amorfnej látky. <sup>1</sup>H NMR idikuje kontamináciu materiálu 10% (S)-N-[[3-[3-fluóro-4-[1-(formyl)3-(3-metyl)-azetidiny]]-feny]]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamidom, ktorý sa odstráni katalytickou hydrogenolýzou s 22 mg 10% paládia na aktívnom uhlí v 30 ml tetrahydrofuráne s desiatimi kvapkami koncentrovanej chlorovodíkovej kyseliny. Výsledný surový materiál sa prečistí chromatografiou na 13 g (230-400) silikagéla v zmesi 7 % metanol/dichlórmétán, čím sa získá 135 mg (44% celkem) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme vybielenej amorfnej tuhej látky.

R<sub>f</sub> 0,23 ( 7% metanol/dichlórmétán);

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -19°(c 0,8324, metanol);

IR (mull) 1755, 1644, 1630, 1548, 1516, 1440, 1410, 1226, 1192, 1115 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,45 (dd, 1H, J=2,0 Hz, J=12,9 Hz, aromatic.), 7,15 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aromatic.), 7,07 (t, 1H, J=8,5 Hz, aromatic.), 6,29 (bt, 1H, J=6, NH), 4,80 (m, 1H, metín), 4,42 (d, 1H, J=8,0, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4,30 (d, 1H, J=9,6 Hz, Ph-C-CH<sub>2b</sub>), 4,15 (d, 1H, J=8, 2 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4,43 (m, 2H, Ph-C-CH<sub>2b</sub>, Ph-N-CH<sub>2a</sub>), 3,79 Cdd, 1H, J=6,7 Hz, J=9,1 Hz, Ph-N-CH<sub>2b</sub>), 3,67 (m, 4H, NH-CH<sub>2</sub> s, O-CH<sub>2</sub> s), 3,34 (s, 3H, OHC<sub>3</sub>), 2,36 (qrt, 2H, J=6,2 Hz, O-(CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>s), 2,03 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1,67 (s, 3H, Ph-C-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171,5, 171,1, 162,5 (d, J<sub>CF</sub>=246 Hz), 154,2, 138,1 (d, J<sub>CF</sub>=11Hz), 128,5 (d, J<sub>CF</sub>=15 Hz), 127,3 (d, J<sub>CF</sub>=6 Hz), 113,4, 106,5 (d, J<sub>CF</sub>=28 Hz), 72,0, 68,4, 61,6, 58,9, 47,5, 41,9, 35,6, 32,2, 28,6, 23,1;

HRMS vypočítané pre C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>1</sub>. 407,1856. Nájdené: 407,1855.

### Príklad 8

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(3-hydroxypropionyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid

Banka o obsahu 10 ml vybavená magnetickým miešadlom sa naplní 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-metyl-3-azetidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamidu (0,75 mmol) a 1,5 ml vody a ochladí sa na 0 °C. Bezfarebný ale mierne zakalený roztok reaguje s 52 µl β-propiolaktónu (0,75 mmol) bez viditeľnej zmeny. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa zahreje na laboratórnu teplotu na 2 hodiny. Na pohľad nezmenená reakčná zmes sa zriedi s 10 ml solného roztoku a extrahuje dvakrát dichlórmetánom (20 ml), zlúčené látky sa vysušia pomocou MgSO<sub>4</sub>, filtrujú a koncentrujú, čím sa získa 232 mg vybielenej peny. Tento surový materiál sa čistí pomocou LC na 17 g (230-400) silikagélu v zmesi 7 % metanol/dichlórmetán, čím sa získa 178 mg (60 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej amorfnej látky.

R<sub>f</sub> = 0,30 ( 10 % metanol/dichlórmetán);

[α]<sub>D</sub> = -19° (c 4,9248, metanol);

IR (mull) 3288, 1754, 1630, 1554, 1517, 1436, 1412, 1289, 1227, 1193 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7; 46 (dd, 1H, J=2,1 Hz, J=13,0 Hz, aromatic.), 7,14 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aromatic.), 7,07 (t, 1H, J=8,6 Hz, aromatic.), 6,55 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4,81 (m, 1H, metín), 4,41 (d, 1H, J=8,3, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4,32 (d, 1H, J=9,6 Hz, Ph-C-CH<sub>2b</sub>), 4,12 (d, 1H, J=8,4 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4,05 (m, 2H, Ph-C-CH<sub>2b</sub>, Ph-N-CH<sub>2a</sub>), 3,88 (bs, 2H, HO-CH<sub>2s</sub>), 3,80 (dd, 1H, J=6,8 Hz, J=9,1 Hz, Ph-N-CH<sub>2b</sub>), 3,67 (m, 2H, NH-CH<sub>2s</sub>), 3,46 (bs, 1H, HO), 2,37 (qrt, 2H, J=5,6 Hz, HO-(CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2s</sub>), 2,03 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1,63 (s, 3H, Ph-C-CH<sub>3</sub>);  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,8, 171,2, 160,3 (d, J<sub>CF</sub>=246 Hz), 154,1, 138,1 (d, J<sub>CF</sub>=11Hz), 128,0 (d, J<sub>CF</sub>=14 Hz), 127,1 (d, J<sub>CF</sub>=6 Hz); 113,3, 106,5 (d, J<sub>CF</sub>=27 Hz), 72,0, 61,4, 58,8, 58,3, 47,3, 41,8, 35,7, 32,9, 28,2, 23,0;  
HRMS vypočítané pre C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>1</sub>. 394,1778. Nájdené: 394,1788.

### Príklad 9

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(4-oxopentanoyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid

V peci vysušená banka s kruhovým dnom o obsahu 10 ml vybavená magnetickým miešadlom sa naplní 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-metyl-3-azetidiny]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamidu (0,75 mmol), 4 ml dichlórmétanu, 100  $\mu$ l kyseliny levulovej (0,98 mmol), 216 mg EDC.HCl (1,13 mmol), 18 mg dimetylaminopyridínu (0,15 mmol) a ochladi sa na 0 °C. Bezfarebný roztok reaguje s 0,31 ml trietylaminu (2,25 mmol), čo spôsobí bledo žlté zafarbenie. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa zahreje na laboratórnu teplotu na 16 hodín. Na pohľad nezmenený roztok sa zriedi 20 ml vody a extrahuje dvakrát dichlórmétanom (25ml). Zlúčené látky sa jeden raz premyjú nasýteným hydrogénuhličitanom sodným (20 ml), sol'ným roztokom (15 ml), vysušia pomocou MgSO<sub>4</sub>, filtrujú a koncentrujú, čím sa získá 332 mg slabo žltého syru. Tento surový materiál sa čistí pomocou LC na 20 g (230-400) silikagéla v zmesi 5 % metanol/dichlórmétan, čím sa získá 256 mg vybielenej amorfnej tuhej látky. <sup>1</sup>H NMR idikuje kontamináciu materiálu 8 % (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(formyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamidom, ktorý sa odstráni katalytickou hydrogenolýzou s 26 mg 10% paládia na aktívnom uhli v 30 ml tetrahydrofuráne obsahujúcom 10 kvapiek koncentrovanej chlorovodíkovej kyseliny. Výsledný surový materiál sa prečistí chromatografiou na 15g (230-400) silikagélu v zmesi 5 % metanol/dichlórmétan, čím sa získá 116 mg (37 % celkom) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej amorfnej tuhej látky.

R<sub>f</sub> = 0,16 ( 5 % metanol/dichlórmétan);

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -19° (c 0,9205, metanol); IR (mull) 1754, 1716, 1631, 1548, 1517, 1440, 1411, 1227, 1193, 1166 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,46 (dd, 1H, J=2,1 Hz, J=13,0 Hz, aromatic.), 7,15 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aromatic.), 7,07 (t, 1H, J=8,5 Hz, aromatic.), 6,32 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4,80 (m, 1H, metín), 4,46 (d, 1H, J=8,1, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4,27 (d, 1H, J=9,4 Hz, Ph-C-CH<sub>2b</sub>), 4,19 (d, 1H, J=8,3 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4,01 (m, 2H, Ph-C-CH<sub>2b</sub>, Ph-N-CH<sub>2a</sub>), 3,79 (dd, 1H, J=6,8 Hz, J=9,1 Hz, Ph-N-CH<sub>2b</sub>), 3,68 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub> s), 2,80 (t, 2H, J=6,5 Hz, CH<sub>3</sub>CO-CH<sub>2</sub>s), 2,35 (m, 2H, N-C-CH<sub>2</sub>), 2,19 (s, 3H, (CH<sub>2</sub>)-CO-CH<sub>3</sub>), 2,03 (s, 3H, NCO-CH<sub>3</sub>), 1,63 (s, 3H, Ph-C-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 207,3, 172,0, 170,9, 160,5 (d, J<sub>CF</sub>=246 Hz), 153,9, 137,8 (d, J<sub>CF</sub>=11Hz), 128,2 (d, J<sub>CF</sub>=14 Hz), 127,0 (d, J<sub>CF</sub>=6 Hz), 113,1, 106,2 (d, J<sub>CF</sub>=28 Hz), 71,7, 61,3, 58,6, 47,1, 41,6, 37,6, 35,5, 29,7, 28,0, 24,6 22,8;

K.F. voda = 1,67%;

Vypočítané pre  $C_{21}H_{26}N_3O_5F_1$  s 1,67% vody: C, 59,13; H, 6,33; N, 9,85.  
Nájdene: C, 59,04; H, 6,38; N, 9,80. HRMS vypočítané pre  $C_{21}H_{26}N_3O_5F_1$ :  
419,1856. Nájdene: 419,1854.

#### Príklad 10

#### (S)-N-[[3-(3-fluór-4-[1-acetyl-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid

V sušiarňi vysušená banka s kruhovým dnom o obsahu 25 ml vybavená magnetickým miešadlom sa naplní 75 mg (S)-N-[[3-(3-fluór-4-[3-metyl-3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamidu (0,23 mmol), 8 ml dichlórometánu a ochladí sa na 0 °C. Bezfarebný, ale mierne zakalený roztok reaguje s 49  $\mu$ l trietylaminu (0,35 mmol) a 20  $\mu$ l acetylchloridu (0,28 mmol), čo spôsobí slabo žlté zafarbenie. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa zahreje na laboratórnu teplotu na 3 hodiny. Číry žltý roztok sa zriedí 10 ml vody a extrahuje dvakrát dichlórometánom (20 ml). Spojené extrakty sa premyjú raz sol'ným roztokom (15 ml), vysušia pomocou  $MgSO_4$  filtrujú a koncentrujú, čím sa získa 143 mg vybielenej peny. Tento surový materiál sa viaže s 28900-RLH-017 a čistí pomocou LC na 10 g (230-400) silikagéla v zmesi 7 % metanol/dichlórometán, čím sa získa 143 mg (55%) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme tuhej amorfnej bielej látky.

$R_f$  0,24 (7% metanol/dichlórometán),

$[\alpha]_D = -21^\circ$  ( $c=0,9238$ , metanol),

IR (mull) 1754, 1646, 1631, 1552, 1517, 1435, 1413, 1288, 1227, 1193,  $cm^{-1}$ ,  
 $^1H$ NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,46 (dd, 1H,  $J=2,1$  Hz,  $J=13,1$  Hz, aromatic.), 7,14 (dd, 1H,  $J=2,2$  Hz,  $J=8,6$  Hz, aromatic.), 7,07 (t, 1H,  $J=8,5$  Hz, aromatic.), 6,40 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, NH), 4,80 (m, 1H, metín), 4,39 (d, 1H,  $J=7,9$  Hz, Ph-C- $CH_{2a}$ ), 4,30 (d, 1H,  $J=9,5$  Hz, Ph-C- $CH_{2b}$ ), 4,11 (d, 1H,  $J=8,2$  Hz, Ph-C- $CH_{2a}$ ), 4,02 (m, 2H, Ph-C- $CH_{2b}$ , Ph-N- $CH_{2a}$ ), 3,79 (dd, 1H,  $J=6,8$  Hz,  $J=9,1$  Hz, Ph-N- $CH_{2b}$ ), 3,66 (m, 2H, NH- $CH_2s$ ), 2,03 (s, 3H, NHCO- $CH_3$ ), 1,90 (s, 3H, NCO- $CH_3$ ), 1,62 (s, 3H, Ph-C- $CH_3$ );

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) 171,0, 170,8, 160,3 (d,  $J_{CF}=246$  Hz), 154,0, 138,0 (d,  $J_{CF}=11$ Hz), 128,2 (d,  $J_{CF}=14$  Hz), 127,1 (d,  $J_{CF}=6$ Hz), 113,2, 106,3 (d,  $J_{CF}=27$  Hz), 71,8, 61,7, 58,7, 47,3, 41,7, 35,2, 28,1, 22,9 18,6; K.F. voda = 1,83%;

Vypočítané pre  $C_{18}H_{22}N_3O_4F_1$  s 1,83% vody: C, 58,41; H, 6,20; N, 11,83.  
Nájdené: C, 58,43; H, 6,45; N, 11,27. HRMS vypočítané pre  $C_{18}H_{22}N_3O_4F_1$ :  
363,1594. Nájdené: 363,1585.

#### Príklad 11

#### (S)-N-[[3-(3-fluór-4-[1-(2-fluóretyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-feny]]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid

V sušiami vysušená banka o obsahu 10 ml vybavená magnetickým miešadlom a spätným chladičom sa naplní 262 mg 2-fluóro-1-tozyletanolom (1,2 mmol), 321 mg (S)-N-([3-[3-fluór-4-[3-metyl-3-azetidiny]]-feny]]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamidu (1,0 mmol), 7,0 ml acetonitrilu a 415 mg práškoveho uhlíčitanu draselného (3,0 mmol). Výsledná biela suspenzia sa zohreje k refluxu na 16 hodín. Na pohľad nezmenená reakčná zmes sa ochladí na laboratómu teplotu, prchavé látky sa odstránia vo vakuu, výsledný zvyšok sa zriedi 20 ml vody a extrahuje dvakrát dichlórmetánom (20 ml). Spojené extrakty sa premyjú raz sol'ným roztokom (20 ml), vysušia pomocou  $MgSO_4$ , filtrujú a koncentrujú, čím sa získá 394 mg sirupu slabo hnedej farby. Tento surový materiál sa čistí pomocou LC na 19 g (230-400) silikagélu v zmesi 7% metanol/dichlórmetán, čím sa získa 260 mg (71%) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme tuhej amorfnej slabo zafarbenej látky.

$R_f = 0,30$  (7 % metanol/dichlórmetán);

$[\alpha]_D = -21^\circ$  (c 0,95445, metanol); IR (mull) 1753, 1660, 1630, 1550, 1515, 1481, 1435, 1411, 1225, 1195  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,36 (dd, 1H,  $J=2,2$  Hz,  $J=12,7$  Hz, aromatic.), 7,11 (dd, 1H,  $J=2,3$  Hz,  $J=8,5$  Hz, aromatic.), 6,98 (t, 1H,  $J=8,6$  Hz, aromatic.), 6,23 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, NH), 4,79 (m, 1H, metín), 4,47 (dt, 2H,  $J=4,8$  Hz,  $J_{HF}=47,4$  Hz, F- $CH_2$ ), 4,04 (t, 1H,  $J=9,0$  Hz, Ph-N- $CH_2$ ), 3,77 (dd, 1H,  $J=6,8$  Hz,  $J=9,2$  Hz, Ph-N- $CH_2b$ ), 3,66 (m, 4H, NH- $CH_2s$ , N- $CH_2a$ s), 3,34 (d, 2H,  $J=7,2$  Hz, N- $CH_2b$ s), 2,75 (dt, 2H,  $J=4,9$  Hz,  $J_{HF}=28,2$  Hz, F- $CH_2-CH_2$ ), 2,03 (s, 3H, O=O- $CH_3$ ), 1,64 (s, 3H, Ph-C- $CH_3$ );

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) 170,8, 159,9 (d,  $J_{CF} = 245$  Hz), 153,9, 137,0 (d,  $J_{CF}=11$ Hz), 131,1 (d,  $J_{CF}=16$  Hz), 127,1 (d,  $J_{CF}=7$  Hz), 113,2 (d,  $J_{CF}=3$  Hz), 106,2 (d,  $J_{CF}=28$  Hz) 82,6 (d,  $J_{CF}=166$  Hz) 71,7, 66,0, 58,5 (d,  $J_{CF}=19$  Hz) 47,2, 41,6, 36,8, 27,1, 22,8;

K.F. voda - 1,05%; Vypočítané pre  $C_{18}H_3N_3O_3F_2$  s 1,66% vody: C, 57,87; H, 6,39; N, 11,25. Nájdene: C, 57,67; H, 6,43; N, 11,18. HRMS vypočítané pre  $C_{18}H_3N_3O_3F_2$ : 368,1786. Nájdene: 368,1789.

#### Príklad 12

#### (S)-N-[[3-(3-fluór-4-[1-(kvanometyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid

V sušiarňi vysušená banka o obsahu 10 ml vybavená magnetickým miešadlom a spätným chladičom sa naplní 321 mg (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-metyl-3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamidu (1,0 mmol), 7,0 ml acetonitrilu, 76  $\mu$ l chlóracetónitrilu (1,2 mmol) a 415 mg práškoveho uhličitanu draselného (3,0 mmol). Výsledná biela suspenzia sa zohreje k refluxu a rýchlo stmavne na hnedú farbu. TLC analýza po 20 minútach indikuje takmer úplnú spotrebu (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-metyl-3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamidu a reakčná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote 16 hodín. Na pohľad nezmenená reakčná zmes sa ochladí na laboratórnu teplotu, prchavé látky sa odstránia vo vákuu, výsledný zvyšok sa zriedi 20 ml vody a extrahuje dvakrát dichlórmetánom (20 ml). Spojené extrakty sa premyjú raz soľným roztokom (20 ml), vysušia pomocou  $MgSO_4$ , filtrujú a koncentrujú, čím sa získá 340 mg žltej peny. Tento surový materiál sa čistí pomocou LC na 24 g (230-400) silikagéla v zmesi 5 % metanol/dichlórmetán, čím sa získá 271 mg (75 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej tuhej amorfnej látky.

$R_f = 0,30$  (5 % metanol/dichlórmetán);

$[\alpha]_D -22^\circ$  (c 0,9252, metanol);

IR (mull) 1752, 1661, 1631, 1546, 1516, 1480, 1434, 1412, 1227, 1195  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (300 MHz  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,39 (dd, 1H,  $J=2,3$  Hz,  $J=12,8$  Hz, aromatic.), 7,13 (dd, 1H,  $J=2,2$  Hz,  $J=8,5$  Hz, aromatic.), 6,99 (t, 1H,  $J=8,6$  Hz, aromatic.), 6,30 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, NH), 4,79 (m, 1H, metín), 4,30 (t, 1H,  $J=9,0$  Hz, Ph-C- $CH_{2a}$ ), 3,77 (dd, 1H,  $J=9,1$  Hz, Ph-C- $CH_{2b}$ ), 5,66 (m, 2H, NH- $CH_2s$ ), 3,55 (s, 4H, N- $CH_2s$ ), 3,49 (s, 2H, NC- $CH_2$ ), 2,02 (s, 3H, O=C- $CH_3$ ), 1,64 (s, 3H, Ph-C- $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) 171,1, 159,9 (d,  $J_{CF} = 246$  Hz), 154,1, 137,4 (d,  $J_{CF} = 11$  Hz), 129,7 (d,  $J_{CF} = 15$  Hz), 126,9 (d,  $J_{CF} = 7$  Hz), 114,8, 113,3, 106,2 (d,  $J_{CF} = 28$  Hz), 71,8, 63,3, 47,2, 43,9, 41,6, 36,5, 26,9, 22,8;

K.F. voda= 1,42%; Vypočítané pre  $C_{18}H_{21}N_4O_3F_1$  s 1,42% vody: C, 59,14; H, 5,95; N, 15,33. Nájdene: C, 58,96; H, 5,88; N, 15,33. HRMS vypočítané pre:  $C_{18}H_{21}N_4O_3F_1$ : 360,1598. Nájdene: 360,1610.

### Príklad 13

#### (S)-N-[[3-(3-fluór-4-[1-(5-nitro-2-tiazolyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid

V sušiarňi vysušená banika s kruhovým dnom o obsahu 10 ml vybavená magnetickým miešadlom sa naplní 241 mg (S)-N-[[3-(3-fluór-4-(3-metyl-3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamidu (0,75 mmol), 4 ml dimetylsulfoxidu a 188 mg 2-brómo-5-nitrotiazolu. Vzniknutý zlatistý homogenný roztok reaguje s 207 mg práškového uhličitanu sodného (1,5 mmol) a mieša sa pri laboratórnej teplote počas 16 hodín. Potom sa tmavohnedá suspenzia zriedi 40 ml dichlórmetánu, premyje vodou (3 x 15 ml), raz soľným roztokom (15 ml), vysuši nad  $MgSO_4$ , filtruje a koncentruje, čím sa získa 280 mg oranžovej peny. Tento surový materiál sa čistí pomocou LC na 18 g (230-400) silikagélu v zmesi 5 % metanol/dichlórmetán, čo poskytne 191 mg 56 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme žltej tuhej látky. Tento materiál sa rekryštalizuje zo zmesi etylacetát/hexán, čím sa získa 88 mg žltej tuhej látky.

Teplota topenia 182 - 185° C (rozklad);

$R_f$  0,29 ( 5 % metanol/dichlórmetán);

$[\alpha]_D^{-20}$  (c 0,4062, DMSO);

IR (mull) 1747, 1771, 1572, 1517, 1498, 1475, 1439, 1282, 1228, 1199  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,50 (dd, 1H,  $J=2,1$  Hz,  $J=13,1$  Hz, aromatic.), 7,20 (dd, 1H,  $J=2,2$  Hz,  $J=8,5$  Hz, aromatic.), 7,12 (t, 1H,  $J=8,5$  Hz, aromatic.), 4,79 (m, 1H, metín), 4,51 (d, 2H,  $J=8,9$ , Ph-C- $CH_2$ s), 4,24 (d, 2H,  $J=9,4$  Hz, Ph-C- $CH_2$ s), 4,07 (t, 1H,  $J=9,0$  Hz, Ph-N- $CH_2$ a), 3,79 (dd, 1H,  $J=7,0$  Hz,  $J=9,5$  Hz, Ph-N- $CH_2$ b), 3,62 (m, 2H, NH- $C_2$ ), 2,01 (s, 3H, O=C- $CH_3$ ), 1,75 (s, 3H, Ph-C- $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) 201,0, 171,9, 171,8, 160,1 (d,  $J=247$  Hz), 154,6, 145,5, 138,4 (d,  $J_{CF}=11$ Hz), 127,1, 126,9 (d,  $J_{CF}=6$  Hz), 113,5, 106,5 (d,  $J_{CF}=27$  Hz), 72,2, 64,0, 47,4, 41,7, 38,1, 28,0, 22,4;

K.F. voda =0,59%; Vypočítané pre  $C_{19}H_{20}N_5O_5F_1S_1$  s 0,59% vody: C, 50,48; H, 4,53; N, 15,49. Nájdene: C, 50,26; H, 4,69; N, 15,29.



Příklad 14

(S)-N-[[3-(3-fluór-4-[1-(metánsulfonyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid

V sušiarňi vysušená banka s kruhovým dnom o obsahu 15 ml vybavená magnetickým miešadlom sa naplní 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-metyl-3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamidu (0,75 mmol), 8 ml dichlórometánu a ochladí sa na 0° C. Tento bezfarebný, ale slabo zakalený roztok reaguje s 0,16 ml trietylamínu (1,1 mmol) a 70 µl metánsulfonylchloridu (0,90 mmol), pričom nepríde k žiadnej viditeľnej zmene. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa zahreje na laboratórnu teplotu na 3 hodiny. Potom sa číry roztok koncentruje na bezfarebný sirup. Tento surový materiál sa čisti pomocou LC na 18 g (230-400) silikagélu v zmesi 5 % metanol/etylacetát, čím sa získá 234 mg (78 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej peny.

$R_f = 0,30$  ( 5 % metanol/etylacetát);

$[\alpha]_D^{-5}$  (c 0,9701, metanol);

IR (mull) 1753, 1664, 1631, 1517, 1436, 1412, 1333, 1228, 1194, 1151  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44 (dd, 1H,  $J=2,2$  Hz,  $J=13,0$  Hz, aromatic.), 7,16 (m, 1H, aromatic.), 7,0 (t, 1H,  $J=8,6$  Hz, aromatic.), 6,30 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, NH), 4,80 (m, 1H, metín), 4,24 (d, 2H,  $J=7,4$  Hz, Ms-N- $\text{CH}_{2a}$  s), 4,05 (t, 1H,  $J=9,0$  Hz, Ph-N- $\text{CH}_{2a}$ ), 3,88 (d, 2H,  $J=7,6$  Hz, Ms-N- $\text{CH}_{2b}$ s), 3,79 (m, 1H, Ph-N- $\text{CH}_{2b}$ ), 3,66 (m, 2H, NH- $\text{C}_2$  s), 2,87 (s, 3H, S- $\text{CH}_3$ ), 2,02 (s, 3H, O=C- $\text{CH}_3$ ), 1,68 (s, 3H, Ph-C- $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 171,2, 160,2 (d,  $J_{\text{CF}} = 246$  Hz), 154,2, 138,3 (d,  $J_{\text{CF}} = 11$  Hz), 128,2 (d,  $J_{\text{CF}} = 15$  Hz), 126,9 (d,  $J_{\text{CF}} = 6$  Hz), 113,5 (d,  $J_{\text{CF}} = 3$  Hz), 106,5 (d,  $J_{\text{CF}} = 28$  Hz), 72,0, 60,8, 47,4, 41,8, 36,2, 35,0, 27,4, 23,1; Rozpúšťadlo - 0,3% etylacetát; K.F. voda = 1,05%;

Vypočítané pre  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1\text{S}_1$  a 1,05% vody: C, 50,59; H, 5,62; N, 10,38.

Nájdené: C, 50,50; H, 5,81; N, 10,29. HRMS vypočítané pre  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1\text{S}_1$ : 400,1342. Nájdené: 400,1352.

Příklad 15

(S)-N-[[3-(3-fluór-4-[1-(benzyloxyacetyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid

V sušiami vysušená banka s kruhovým dnom o obsahu 25 ml vybavená magnetickým miešadlom sa naplní 313 mg (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-metyl-3-azetidiny]-feny]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]-acetamidu (0,97 mmol), ml dichlórometánu a ochladí sa na 0 °C. Bezfarebný, ale mierne zakalený roztok reaguje s 0,27 ml trietylamínu (2,0 mmol) a 0,23 ml benzyloxyacetylchloridu (1,5 mmol), čo spôsobí že reakčná zmes sa stane čirou a bledožltou. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa zahreje na laboratórnu teplotu na 16 hodín. Na pohľad nezmenený roztok sa zriedi 15 ml nasýteného hydrogénuhličitanu sodného a extrahuje dvakrát dichlórometánom (20 ml). Spojené extrakty sa premyjú raz solným roztokom (15 ml), vysušia pomocou MgSO<sub>4</sub>, filtrujú a koncentrujú, čím sa získa 521 mg bledožltej peny. Tento surový materiál sa čistí pomocou LC na 27 g (230-400) silikagéla v zmesi 10 % metanol/etylacetát, čím sa získá 370 mg (81 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej peny.

R<sub>f</sub> = 0,29 ( 10 % metanol/etylacetát);

[α]<sub>D</sub> -17° (c 0,9516, metanol);

IR (mull) 1754, 1631, 1548, 1516, 1438, 1411, 1226, 1193, 1122 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=13,0 Hz, aromatic.), 7,33 (m, 1H, aromatic.), 7,15 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aromatic.), 7,04 (t, 1H, J=8,6 Hz, aromatic.), 6,42 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4,79 (m, 1H, metín), 4,57 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 4,50 (d, 1H, J=9,0 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4,33 (d, 1H, J=9,7 Hz, Ph-C-CH<sub>2b</sub>), 4,23 (d, 1H, J=9,2 Hz, Ph-C-CH<sub>2b</sub>), 4,04 (m, 4H, Ph-C-CH<sub>2a</sub>, O-CH<sub>2</sub>, Ph-N-CH<sub>2a</sub>), 3,79 (dd, 1H, J=6,8 Hz, J=9,0 Hz, Ph-N-CH<sub>2b</sub>), 3,66 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2,02 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1,61 (s, 3H, Ph-C-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171,1, 169,6, 160,3 (d, J<sub>CF</sub> =246 Hz), 154,1, 138,1 (d, J<sub>CF</sub> =11Hz), 137,0, 128,4, 128,2, 128,0, 127,9, 127,2 (d, J<sub>CF</sub>=6 Hz), 113,3, 106,5 (d, J<sub>CF</sub>=26 Hz), 73,3, 71,9, 69,0, 62,4, 59,4, 47,4, 41,8, 36,7, 28,2, 23,0;

HRMS vypočítané pre C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>1</sub>: 470,2091. Nájdene: 470,2101.

#### Príklad 16

#### (S)-N-[[3-(3-fluór-4-[1-(hydroxyacetyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]-feny]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]-acetamid

Parrova banka o obsahu 250 ml sa naplní roztokom 310 mg (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(benzyloxyacetyl)-3-(3-metyl)azetidiny]-feny]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]-acetamidu (0,66 mmol) v 30 ml metanolu a 31 mg 10 % paládia na aktívnom uhlí. Čierna suspenzia sa umiestni pod vodíkovú atmosféru pri 275,60

kPa a mieša sa počas 16 hodín pri konštantnom tlaku. Reakcia sa monitoruje pomocou TLC analýzy s niekoľkými ďalšími ekvivalentmi 10 % paládia na aktivnom uhlí (300 mg celkové množstvo) predĺženú dobu (päť dní) pre úplnú spotrebu (S)-N-[ [3-[3-fluóro-4-(1-(benzyloxyacetyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]-feny]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamidu. Reakčná zmes sa filtruje cez vrstvu celitu a koncentruje, čím sa získa 221 mg (88 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bledej amorfnej tuhej látky.

$R_f = 0,21$  ( 15 % metanol/etylacetát);

$[\alpha]_D^{-20}$  (c 0,9432, metanol);

IR (mull) 1754, 1655, 1632, 1552, 1517, 1481, 1435, 1412, 1227, 1192  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (d, 1H,  $J=2,1$  Hz,  $J=13,0$  Hz, aromatic.), 7,15 (dd, 1H,  $J=2,2$  Hz,  $J=8,5$  Hz, aromatic.), 7,07 (t, 1H,  $J=8,6$  Hz, aromatic.), 5,37 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, NH), 4,80 (m, 1H, metín), 4,38 (m, 2H, Ph-C- $\text{CH}_{2ab}$ ), 4,01 (m, 5H, Ph-C- $\text{CH}_{2ab}$  HO- $\text{CH}_2$ , Ph-N- $\text{CH}_{2a}$ ), 3,79 (dd, 1H,  $J=96,8$  Hz,  $J=9,1$  Hz, Ph-N- $\text{CH}_{2b}$ ), 3,68 (m, 2H, NH- $\text{CH}_2$  s), 2,03 (s, 3H, O=C- $\text{CH}_3$ ), 1,65 (s, 3H, Ph-C- $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR 171,3, 170,9, 160,1 (d,  $J_{\text{CF}}=246$  Hz), 153,9, 138,1 (d,  $J_{\text{CF}}=11$  Hz), 127, 6 (d,  $J_{\text{CF}}=14$  Hz), 126, 9 (d,  $J_{\text{CF}}=6$  Hz), 113,1, 106,3 (d,  $J_{\text{CF}}=28$  Hz), 71,8, 60,1, 59,3, 58,5, 47,1, 41,6, 37,0, 28,0, 22,8;

HRMS vypočítané pre  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1$ : 379,1543. Nájdené: 379,1542.

#### Príklad 17

#### (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)-feny]-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid

Krok I:

Fenylmetylester 4-hydroxy-4-[4-[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]fenyl-1-piperidínkarboxylovej kyseliny

Do roztoku N-(karbobenzyloxy)-4-brómanilínu (5,00 g) v suchom tetrahydrofuráne (80 ml) pri  $-78$  °C pod  $\text{N}_2$  sa pridáva n-butyllítium (21,4 ml, 16M (v hexáne) po kvapkách počas 5 minút. Výsledný žltý roztok sa mieša pri teplote  $-78$  °C počas 30 minút a potom reaguje s roztokom N-(karbobenzyloxy)-4-piperidónu (3,95 g) v suchom tetrahydrofuráne (17 ml). Reakčná zmes sa mieša tri hodiny, počas ktorých vzrastie teplota reakcie na 0 °C. Reakcia sa zastaví nasýteným vodným chloridom amónnym (30 ml). Zmes sa potom zriedi vodou (100 ml), vrstvy sa oddelia, vodná fáza sa extrahuje dietyléterom a fáza

zlúčených látok sa premyje soľným roztokom (50 ml), suší cez bezvodý síran sodný a koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na vrstve silikagélu (230-400 meš, 350 g) v zmesi etylacetát/hexán (25/75), a frakcie s  $R_f=0,38$  podľa TLC (etylacetát/hexán, 50/50) sa spoja a koncentrujú za zníženého tlaku, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise. Teplota topenia 156 - 158° C.

Krok 2:

Fenylmetylester 3,6-dihydro-4-[4-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]fenyl]-1-(2H)-piperidinkarboxylovej kyseliny

Roztok fenylmetylesteru 4-hydroxy-4-[4-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]fenyl]-1-piperidinkarboxylovej kyseliny (Príklad 17, Krok 1, 2,50 g) v suchom dichlórometáne pod  $N_2$  reaguje s trifluoroctovou kyselinou (0,84 ml), mieša sa pri laboratórnej teplote počas troch hodín, zriedi sa nasýteným vodným uhličitanom sodným (25 ml), aby sa zneutralizovala nadbytočná trifluóroctová kyselina a vrstvy sa oddelia. Fáza zreagovaných látok sa premyje vodou (20 ml) a soľným roztokom (20 ml), suší cez bezvodý síran sodný a koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (230-400 meš, 350 g) s využitím gradientovej elúcie v zmesi etylacetát/hexan (20/80 - 50/50). Zlúčením frakcií s  $R_f=0,69$  podľa TLC (etyl acetát/hexán, 50/50) a premiestnením roztoku pod znížený tlak dostaneme zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 146 - 148 °C.

Krok 3:

Fenylmetylester (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-1(2H)-piridínkarboxylovej kyseliny

Roztok fenylmetylesteru 3,6-dihydro-4-[4-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]enyl]-1(2H)-piperidínkarboxylovej kyseliny (Príklad 17, Krok 2, 0,500 g) v suchom tetrahydrofuráne (5,7 ml) pri teplote  $-78$  °C pod  $N_2$  reaguje s n-butyllítom (0,73 ml, 1,6M v hexáne) pridávaným po kvapkách počas päť minút. Výsledná zmes sa mieša pri  $-78$  °C počas 45 minút a potom reaguje s (R)-(-)-glycidylbutyrátom pridávaným po kvapkách. Výsledný roztok sa zahreje na laboratórnu teplotu počas približne 45 minút a mieša sa ďalších 20 hodín, po ktorých sa reakcia potlačí nasýteným vodným chloridom anonným (10 ml), zriedi sa vodou (20 ml) a extrahuje etylacetátom (2 x 15 ml). Zlúčená organická fáza sa premyje soľným roztokom (10 ml), vysuší pomocou dehydrovaného síranu

horečnatého a koncentruje za zníženeho tlaku, čím sa získá surový produkt, ktorý sa chromatografuje na silikagéli (230-400 meš, 40 g), v zmesi metanol/metylénchlorid (1J99). Spojenie a koncentrácia frakcií s  $R_f = 0,37$  podľa TLC (metanol/chloroform, 5/95) dáva zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 131,5° C

#### Krok 4

##### Fenylmetylester (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(metylsulfonyl)oxy]metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-1(2H)-piridínkarboxylovej kyseliny

Roztok fenylmetylesteru (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-(5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 17, krok 3, 970 mg) a trietylamínu (0,50 ml) v suchom dichlórmetyléne (9,5 ml) pri 0 °C pod N<sub>2</sub> reaguje s metánsulfonylchloridom (0,20 ml), ktorý sa pridáva po kvapkách. Výsledná zmes sa mieša pri teplote 0 °C počas jednej hodiny, zriedi sa dichlórmetylénom (40 ml), premyje vodou (10 ml), nasýteným vodným hydrogenuhlčitanom sodným (10 ml) a sol'ným roztokom (10 ml), vysuší pomocou dehydrovaného síranu horečnatého a koncentruje za zníženeho tlaku, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 166 – 168 °C.

#### Krok 5

##### Fenylmetylester (S)-(-)-4-[4-[5-(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-piridínkarboxylovej kyseliny

Roztok fenylmetylesteru (S)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[[(metylsulfonyl)oxy]metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 17, krok 4, 935 mg) a koncentrovaného vodného hydroxidu amónneho (4 ml) v izopropanole (4 ml) a tetrahydrofuráne (4 ml) sa umiestni do zavretého valca a ponorí sa do olejového kúpeľa udržiavaného pri teplote 95 °C počas 18 hodín. Zmes sa potom zriedi dichlórmetylénom (40 ml), premyje sol'ným roztokom (20 ml), vysuší pomocou dehydrovaného síranu sodného a koncentruje za zníženeho tlaku, čím sa získá medziprodukt 5-aminometyl-2-oxazolidinón. ( $R_f = 0,34$  podľa TLC, metanol/chloroform, 10/90). Roztok tohoto medziproduktu (783 mg) a pyridínu (1,55 ml) v suchom dichlórmetyléne (19 ml) pri teplote 0 °C pod N<sub>2</sub> reaguje s acetanhydridom (0,90 ml), a výsledný roztok sa mieša 1,5 hodiny počas ktorých sa zohreje na laboratórnu teplotu. Zmes sa zriedi metylénchloridom (20 ml), premyje vodou (10 ml), nasýteným vodným

hydrogénuhličitanom sodným (2 x 10 ml) a soľným roztokom (10 ml), vysuší pomocou dehydrovaného síranu sodného a koncentruje za zníženeho tlaku, čím sa získá surový produkt, ktorý sa chromatografuje na silikagéli (230 - 400 meš, 75 g), s využitím gradientovej elúcie v zmesi metanol/metylenchlorid (1/99 - 2/98). Spojenie a koncentrácia frakcií s  $R_f = 0,26$  podľa TLC (metanol/chloroform, 5/95) dáva zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 166 – 169 °C.

#### Krok 6

##### (S)-(-)-N-[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Zmes fenylmetylésteru (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 17, krok 5, 625 mg) a 10 % paládia na aktívnom uhlí (300 mg) v metanole (100 ml) sa mieša v Parrovej aparatúre vo vodíkovej atmosfére pri 275,60 kPa počas jednej hodiny, ďalej pri 136 kPa počas 16 hodín, katalyzátor sa odstráni filtráciou cez celit a filtrát sa koncentruje za zníženeho tlaku, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 169 – 171 °C.

#### Príklad 18

##### (S)-(-)-N-[3-[4-[1-[(benzylloxy)acetyl]-4-piperidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Zmes (S)-(-)-N-[(2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad, 17, 300 mg) a trietylaminu (0,20 ml) v suchom metylenchlóríde (19 ml) pri teplote 0 °C pod  $N_2$  reaguje s benzyloxyacetylchloridom (0,18 ml) a výsledná zmes sa mieša pri teplote 0 °C jednu hodinu a pri laboratórnej teplote tiež jednu hodinu. Reakčná zmes sa potom premyje vodou (2 x 10 ml), nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným (10 ml) a soľným roztokom (10 ml), vysuší pomocou dehydrovaného síranu sodného a koncentruje za zníženeho tlaku, čím sa získá surový produkt, ktorý sa chromatografuje na silikagéli (230 - 400 meš, 75 g) s využitím gradientovej elúcie v zmesi metanol/metylenchlóríd (1/99 - 2/98). Zlúčením a koncentraciou frakcií s  $R_f = 0,28$  podľa TLC (metanol/chloroform, 5/95) sa získajú zlúčenina uvedená v nadpise,

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,45, 7,35, 7,18, 6,26, 4,75, 4,63, 4,22, 4,04, 3,78, 3,70, 3,60, 3,09, 2,70, 2,02, 1,85, 1,60 δ.

#### Príklad 19

##### (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(hydroxyacetyl)-4-piperidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid

Zmes (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzloxy)acetyl]-4-piperidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamidu (Príklad 18, 207 mg) a 10 % paládia na aktívnom uhlí (100 mg) v metanole (9 ml) sa mieša v Parrovej aparatúre vo vodíkovej atmosfére pri 275,60 kPa počas dvadsiatich hodín, katalyzátor sa odstráni filtráciou cez celit a filtrát sa koncentruje za zníženeho tlaku, čím sa získá surový predukt, ktorý sa chromatografuje na silikagéli (230 - 400 meš, 20 g) s využitím gradientovej elúcie v zmesi metanol/metyléchlorid (5/95 - 10/90). Spojenie a koncentrovanie frakcií s  $R_f=0,26$  podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) a rekryštalizácia zo zmesi dichlórmetylén/dietyléter sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 155 – 157 °C.

#### Príklad 20

##### (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)]-3-fluórfenyl]-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid

Krok I:

##### 1-(3-fluórfenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilacyklopentán

Roztok čerstvo destilovaného diizopropylamínu (22,9 ml) v suchom tetrahydrofuráne (175 ml) pri teplote -78 °C pod N<sub>2</sub> reaguje s n-butyllítom (1,6 M v hexáne, 109 ml) pridávaného po kvapkách počas 15 minút a výsledná zmes sa mieša pri teplote -78 °C počas 45 minút a potom sa pridáva počas 10 minút hadičkou do roztoku 3-fluóranilín (8,00 ml) v suchom tetrahydrofuráne (166 ml) pri teplote -78 °C pod N<sub>2</sub>. Výsledná reakčná zmes sa mieša pri teplote -78 °C počas 50 minút a potom reaguje s roztokom 1,1,4,4-tetrametyl-1,4-dichlórodisilylénu (18,3 g) v suchom tetrahydrofuráne (85 ml). Zmes sa nechá

pomaly zohriať na laboratórnu teplotu počas štyroch hodín za stáleho miešania a potom sa premyje vodou (2 x 200 ml) a soľným roztokom (100 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise,

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,12, 6,65, 6,58, 0,86, 0,24 δ.

Krok 2:

1,1-Dimetyléster 3,6-dihydro-4-[4-[(trifluórmetyl)sulfonyl]oxy]-1(2H)-piperidínkarboxylovej kyseliny

Roztok čerstvo destilovaného diizopropylamínu (8,70 ml) v suchom tetrahydrofuráne (133 ml) pri teplote -78 °C pod N<sub>2</sub> reaguje s n-butyllítium (1,6 M v hexáne, 41,5 ml) pridávaného po kvapkách počas 10 minút, výsledná zmes sa mieša pri teplote -78 °C počas jednej hodiny a potom reaguje s roztokom 1-(1,1-dimetylétoxykarbonyl)-4-piperidónu (12,0 g) v suchom tetrahydrofuráne (120 ml) pridávanom po kvapkách počas 10 minút. Výsledná reakčná zmes sa mieša pri teplote -78 °C počas 40 minút a potom reaguje s roztokom N-fenyltrifluórmétánsulfónimidu (22,0 g) v suchom tetrahydrofuráne (62 ml) počas 5 minút. Reakčná zmes sa mieša pri teplote -78 °C 10 minút, pri teplote 0 °C štyri hodiny a potom sa zastaví prídáním vody (200 ml). Vrstvy sa oddelia, vodná fáza sa extrahuje dietyléterom (100 ml) a spojené organické fázy sa premyjú soľným roztokom (50 ml), vysušia pomocou bezvodého síranu horečnatého a koncentrujú za zníženého tlaku, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, NMR (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz) 5,77, 4,05, 3,64, 2,45, 1,48 δ.

Krok 3:

1,1-Dimetyléster 3,6-dihydro-4-[4-amino-2-fluórfenyl]-1(2H)-piperidínkarboxylovej kyseliny

Roztok 1-(3-fluórfenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza2,5-disilacyklopentánu (Príklad 20, krok I, 19,1 g) v suchom tetrahydrofuráne (150 ml) pod N<sub>2</sub> reaguje s n-butyllítium (1,3 M v cyklohexáne, 60,3 ml) pridávaného po kvapkách počas 10 minút pri teplote -78° C, výsledná zmes sa mieša pri teplote -78 °C počas 2,25 hodín. Roztok chloridu zinočnatého (0,5M v tetrahydrofuráne, 150 ml) sa potom pridáva počas 15 minút a zmes sa nechá zohriať na laboratórnu teplotu za neustáleho miešania počas hodiny. Pridá sa roztok 1,1-dimetylésteru 3,6-dihydro-4-[4-[(trifluórmetyl)sulfonyl]oxy]-1(2H)-piperidínkarboxylovej kyseliny (Príklad 20, krok 2, 20,8 g) v suchom tetrahydrofuráne (63 ml) a



tetrakis(trifenylfosfín)paládium(0) (1,45 g), zmes sa odplyní, zahreje na teplotu refluxu, refluxuje päť minút, ochladí sa na laboratórnu teplotu a mieša sa 12 hodín. Zmes sa potom zriedi vodou (150 ml), vrstvy sa oddelia, vodná fáza sa extrahuje dietyléterom (2 x 100 ml) a spojená organická fáza sa premyje vodou (100 ml) a soľným roztokom (100 ml), vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa potom rozpustí v metanole (630 ml) a ošetrí bezvodým uhličitanom draselným (17,3 g), zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 40 minút, koncentruje za zníženeho tlaku, zriedi sa vodou (100 ml) a extrahuje sa dietyléterom (2 x 150 ml). Spojená organická fáza sa premyje vodou (50 ml) a soľným roztokom (50 ml), vysuší pomocou bezvodého uhličitanu draselného a koncentruje sa za zníženého tlaku, čím sa získá surový predukt, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli (230 - 400 meš, 1 kg) s použitím gradientovej elúcie v systéme etylacetát/hexán (15/85 - 50/50). Zlúčením a koncentrovaním frakcií s  $R_f = 0,17$ , podľa TLC (etylacetát/hexán, 25/75) dostaneme zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 123 – 125 °C.

Krok 4:

1,1-Dimetyletylester 4-[4-[(fenylmetoxy)karbonyl]amino-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny

Zmes 1,1-dimetylesteru 3,6-dihydro-4-[4-amino-2-fluórfenyl]-1(2H)-piperidínkarboxylovej kyseliny (Príklad 20, krok 3, 11,44 g) a 10 % paládia na aktivnom uhlí (4 g) v metanole (400 ml) v štyroch Paarových nádobách sa mieša v Paarovej aparatúre vo vodíkovej atmosfére pri 275,60 kPa počas dvoch hodín, katalyzátor sa odstráni filtráciou cez celit a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získá medziprodukt 1,1-dimetyletylester 4-[4-amino-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny. Zmes tohoto medziproduktu a hydrogénuhličitanu sodného (6,57 g) v suchom tetrahydrofuránu (390 ml) reaguje s benzylchloroformátom (5,86 ml), výsledná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 15 hodín a premyje sa vodou (200 ml). Vodná fáza sa extrahuje dichlórmetylénom (150 ml) a zlúčená organická fáza sa premyje soľným roztokom (50 ml), vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získá surový produkt, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli (70 - 230 meš, 800 g), s použitím gradientovej elúcie v systéme etylacetát/hexán (15/85 - 25/75). Spojením a koncentrovaním frakcií s  $R_f = 0,17$  podľa TLC (etylacetát/hexán, 25/75) dostaneme zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 96 – 98 °C.

Krok 5:

1,1-Dimetylester (R)-(-)-4[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-pyridínkarboxylovej kyseliny

Roztok 1,1-dimetylesteru 4-[4-[[((fenylmetoxy)karbonyl)amino-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (Príklad 20, Krok 4, 0,500 g) v suchom tetrahydrofuráne (5,7 ml) pri teplote  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  pod  $\text{N}_2$  reaguje s n-butyllítom (0,73 ml, 1,6 M v hexanu) pridávanom po kvapkách počas päť minút. Výsledná zmes sa mieša pri  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  počas 45 minút a potom reaguje s (R)-(-)-glycidylbutyrátom pridávaným po kvapkách. Výsledný roztok sa nechá zohriať na laboratórnu teplotu počas asi 45 minút a mieša sa ďalších 20 minút, po ktorých sa reakcia zastaví prídavkom nasýteného vodného chloridu amónneho (10 ml), zriedi sa vodou (20 ml) a extrahuje etylacetátom (2 x 15 ml), Spojená organická fáza sa premyje soľným roztokom (10 ml), vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získá surový produkt, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli (230-400 meš, 40 g), s použitím gradientovej elúcie v systéme metanol/dichlórmetylén (1/99). Spojenie a koncentrácia frakcií s  $R_f=0,37$  podľa TLC (metanol/chloroform, 5/95) dáva zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia  $120 - 122\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Krok 6:

1,1-Dimetylester (R)-(-)-4[4-[5-[[metylsulfonyl]oxy]metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-pyridínkarboxylovej kyseliny

Roztok 1,1-dimetylesteru (R)-(-)-4[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 20, Krok 5, 970 mg) a trietylamínu (0,50 ml) v suchom dichlórmetyléne (9,5 ml) pri teplote  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  pod  $\text{N}_2$  reaguje s metánsulfonylchloridom (0,20 ml) pridávanom po kvapkách. Výsledná zmes sa mieša pri teplote  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  počas jednej hodiny, zriedi sa dichlórmetylénom (40 ml), premyje sa vodou (10 ml), nasýteným vodným hydrogenuhličitanom sodným (10 ml) a soľným roztokom (10 ml), vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia  $163 - 165\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Krok 7:

1,1-Dimetyléster (R)-(-)-4-[4-[5-(azidometyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-pyridínkarboxylovej kyseliny

Zmes 1,1-dimetylésteru (R)-(-)-4-[4-[5-[[metylsulfonyl]oxy]metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 20, Krok 6, 13,83 g) a azidu sodného (7,62 g) v suchom dimetylsulfónamide (117 ml) pod N<sub>2</sub> sa mieša pri teplote 60 °C počas päť hodín a pri laboratórnej teplote ďalších 16 hodín. Zmes sa potom zriedi etylacetátom (200 ml), premyje sa vodou (8 x 100 ml) a solným roztokom (100 ml), vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 109 – 110 °C.

Krok 8:

1,1-Dimetyléster (S)-(-)-4-[4-[5-(aminometyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-pyridínkarboxylovej kyseliny

Roztok 1,1-dimetylésteru (R)-(-)-4-[4-[5-(azidometyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 20, Krok 7, 12,05 g) v suchom tetrahydrofuráne (96 ml) pod N<sub>2</sub> reaguje s trifenyfosfínom (8,29 g) počas päť minút a výsledná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas dvoch hodín. Zmes potom reaguje s vodou (3,1 ml), zahreje sa na 40 °C, mieša sa päť hodín a pri laboratórnej teplote 12 hodín, potom sa koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získá viskózný olej, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli (70 - 230 meš, 500 g), s použitím gradientovej elúcie v systéme metanol/dichlórmetylén (2,5/97,5 - 15/85). Spojením a koncentrovaním frakcií s R<sub>f</sub>=0,26 podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) sa získajú zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 136 – 137 °C.

Krok 9:

1,1-Dimetyléster (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamo)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-pyridínkarboxylovej kyseliny

Roztok 1,1-dimetylésteru (S)-(-)-4-[4-[5-(aminometyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 20, Krok 8, 9,45 g) v suchom dichlórmetyléne (96 ml) pod N<sub>2</sub> reaguje s pyridínom (5,82 ml) a

acetanhydridom (3,40 ml) a výsledná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas štyroch hodín, zriedi sa dichlórmetylénom (25 ml), premyje vodou (25 ml), nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným (25 ml) a solným roztokom (25 ml), vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje sa za zníženého tlaku, čím sa získá surový produkt, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli (230 - 400 meš, 350 g), s použitím gradientovej elúcie v systéme metanol/chloroform (2,5/97,5 - 7,5/92,5). Spojením a koncentrovaním frakcií s  $R_f=0,51$  podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 144 – 146 °C.

Krok 10:

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(pyridinyl)-3-flórfenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Roztok 1,1-dimetylesteru (S)-(-)-4-[4-[5-(aminometyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 20, Krok 9, 10,44 g) v suchom dichlormetyléne (100 ml) pri teplote 0 °C pod N<sub>2</sub> reaguje s kyselinou trifluóroctovou (24,0 ml) počas jednej minúty a výsledná zmes sa mieša pri 0 °C počas 1,75 hodiny, koncentruje za zníženého tlaku, zriedi sa vodou (100 ml), ochladí sa v ľadovom kúpeli, upraví sa na pH 11 nasýteným vodným uhličitanom draselným a extrahuje sa metanol/dichlórmetylénom (5/95, 6 x 100 ml). Spojená organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 163 – 164 °C.

Príklad 21

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-4-pyridinyl]-3-flórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 18, bez zásadných zmien, ale nahradením (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 20) za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid a čistením surového produktu rozotrením v zmesi chloroform/dietyléter a filtráciou sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 147 – 149 °C

Príklad 22

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-4-pyridinyl]-3-flórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Zmes (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-4-pyridinyl]-3-flórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 21, 5,00 g) a 20 % hydroxidu paladnatého na aktívnom uhlí (2, 80 g) v metanole (500 ml) sa mieša vo vodíkovej atmosfére (veľká guľatá banka) počas štyroch hodín, katalyzátor sa odstráni filtráciou cez celit a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku, rozotrie sa v zmesi dichlórmetylén/dietyléter a filtruje, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 182 – 183 °C.

Príklad 23

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(indol-2-karboxyl)-4-pyridinyl]-3-flórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Roztok indol-2-karboxylovej kyseliny (79 g) a 1,1'-karbonyldiimidazolu (80 mg) v suchom tetrahydrofuráne (2,0 ml) sa mieša pri laboratórnej teplote jednu hodinu a potom sa pridá roztok (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidínyl)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 20, 150 mg) v suchom tetrahydrofuráne (6,0 ml). Zmes sa potom mieša pri laboratórnej teplote počas 19 hodín, koncentruje za zníženého tlaku, riedi sa dichlórmetylénom (20 ml), premýva sa nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným (10 ml), vodou (10 ml) a solným roztokom (10 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získá surový produkt, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli (70 - 230 meš, 10 g), s použitím gradientovej elúcie v systéme metanol/dichlórmetylén (7,5/92,5). Spojením a koncentrovaním frakcií s  $R_f=0,67$  podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) a rekryštalizáciou zo zmesi chloroform/dietyléter sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 223 – 225 °C.

Príklad 24

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(izoxazol-5-2-karboxyl)-4-pyridinyl]-3-flórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Roztok izooxazol-5-karboxylovej kyseliny (79 g) a 1,1'-karboxyldiimidazolu (80 mg) v suchom tetrahydrofuráne (2,0 ml) sa mieša pri laboratórnej teplote jednu hodinu a potom sa pridá roztok (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 20, 150 mg) v suchom tetrahydrofuráne (6,0 ml). Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 19 hodín, koncentruje sa za zníženého tlaku, riedi sa dichlórmetylénom (20 ml), premýva sa nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným (10 ml), vodou (10 ml) a soľným roztokom (10 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje sa za zníženého tlaku, čím sa získá surový produkt, ktorý sa potom prečistí chromatografiou na silikagéli (70 - 230 meš, 10 g), s použitím gradientovej elúcie v systéme metanol/dichlórmetylén (7,5/92,5). Spojením a koncentrovaním frakcií s  $R_f=0,67$  podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) a rekryštalizáciou zo zmesi chloroform/dietyléter sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 290 – 292 °C.

Príklad 25

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(metylsulfonyl)-4-pyridinyl]-3-flórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Roztok (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 20, 125 mg) a pyridínu (60 ml) v suchom dichlórmetyléne (1,9 ml) pri teplote 0 °C reaguje s metánsulfonylchloridom (32 µl) a výsledná zmes sa mieša pri teplote 0° C jednu hodinu a pri laboratórnej teplote ďalších 16 hodín. Reakčná zmes sa potom riedi dichlórmetylénom (30 ml), premýva sa vodou (10 ml) a soľným roztokom (10 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa rekryštalizuje zo zmesi dichlórmetylén/dietyléter, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 240 – 242 °C.

#### Príklad 26

Metylester (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny

Zmes (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamidu (Príklad 20, 150 mg) a hydrogénuhličitanu sodného (75 mg) v suchom tetrahydrofuráne (6 ml) pri teplote 0 °C pod N<sub>2</sub> reaguje s metylchloroformátom (38 µl) a výsledná zmes sa mieša pri teplote 0 °C jednu hodinu. Reakčná zmes sa potom riedi etylacetátom (20 ml), premýva sa vodou (10 ml) a sol'ným roztokom (10 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a koncentruje sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa potom rekryštalizuje zo zmesi dichlórmetylén/dietyléter, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 165 – 166 °C.

#### Príklad 27

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(kyanometyl)-4-piperidiny]-3-flórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Zmes (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamidu (Príklad 20, 150 mg) chloroacetonitrilu (31 µl) a bezvodého uhličitanu draselného (124 mg) v suchom acetonitrile (4 ml) pod N<sub>2</sub> sa mieša pri laboratórnej teplote počas 20 hodín, riedi dichlórmetylénom (20 ml), premýva sa vodou (10 ml) a sol'ným roztokom (10 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa rekryštalizuje zo zmesi dichlórmetylén/dietyléter, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 165- 167 °C.

#### Príklad 28

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(2-fluóretyl)-4-piperidiny]-3-flórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 27, ale nahradením 2-fluóretyl-4-toluénsulfónovej kyseliny za chlóracetónitril, prečistením surového produktu

chromatografiou na silikagéli (70-230 meš, 30 g) v zmesi metanol/dichlórmetylén získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 155 – 157 °C.

#### Príklad 29

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-4-piperidiny]]-3-flórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid

Zmes (S)-(-)-3-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)]-3-fluórfenyl]-5-oxazolidiny]]metyl]acetamidu (Príklad 20, 150 mg), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid hydrochloridu (171 mg) a kyseliny mravčej (34 µl) v suchom terahydrofuráne (6 ml) sa mieša pri laboratórnej teplote jednu hodinu, riedi sa dichlórmetylénom (10 ml), premýva vodou (10 ml) a solným roztokom (10 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa potom rekryštalizuje zo zmesi dichlórmetylén/dietyléter, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 186 – 187 °C.

#### Príklad 30

1,1-Dimylester (S)-(-)-4-[4-[5-[(2,2dichlóracetyl)amino]metyl]-2-oxo-3-oxazolidiny]]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny

Zmes 1,1-dimylesteru (S)-(-)-4-[4-[5-(aminometyl)2-oxo-3-oxazolidiny]]-2-fluórfenyl]-1-pyridínkarboxylovej kyseliny Príklad 20, krok 8, 400 mg), v suchom dichlórmetyléne (4,1 ml) pri teplote 0 °C pod N<sub>2</sub> sa zmieša s trietylaminom (0,21 ml) a dichlóroacetylchloridom (0,11 ml), výsledná zmes sa mieša pri teplote 0 °C počas troch hodín. Potom sa riedi dichlórmetylénom (10 ml), premýva vodou (10 ml), nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným (10 ml) a solným roztokom (10 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získá surový produkt, ktorý sa potom prečistí chromatografiou na silikagéli (70 - 230 meš, 50 g), s použitím gradientovej elúcie v systéme metanol/chloroform (5/95). Spojením a koncentrovaním frakcií s R<sub>f</sub>=0,53 podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90), rozotieraním v zmesi dichlórmetylén/dietyléter a filtráciou sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 168 – 170 °C.



Príklad 31

(S)-(-)-2,2-dichlór-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-(piperidiny)]fenyl]-5-oxazolidiny]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 20, krok 10, ale substitúciu 1,1-dimetylésteru (S)-(-)-4-(4-(5-[[2,2-dichlóroacetyl]amino]metyl]-2-oxo-3-oxazolidiny]-2-fluórfenyl)-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (Príklad 30) za fenylmetyléster (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamo)metyl]-2-oxo-3-oxazolidiny]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny získáme zlúčeninu uvedenú v nadpise, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,37, 7,22, 7,10, 5,99, 5,29, 4,83, 4,07, 3,78, 3,71, 3,30, 2,98, 2,83, 2,09, 1,81 δ.

Príklad 32

(S)-(-)-2,2-dichlór-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetox)acetyl]-4-piperidiny]fenyl]-5-oxazolidiny]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 18 bez podstatných zmien, ale nahradením (S)-(-)-2,2-dichlóro-N-[[2-oxo-3-(3-fluór-4-(4-piperidiny)]fenyl]-5-oxazolidiny]metyl]acetamidu (Príklad 31) za (S)-(-)-3-N-[4-(4-piperidiny) fenyl]-5-acetamidometyl-2-oxazolidinón a acetoxiacetylchloridu za benzyloxyacetylchlorid získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,42, 7,15, 6,24, 4,77, 4,04, 3,77, 3,68, 3,20, 3,07, 2,71, 2,20, 2,02, 1,88, 1,68 δ.

Príklad 33

(S)-(-)-2,2-dichlór-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidiny]fenyl]-5-oxazolidiny]metyl]acetamid

Zmes (S)-(-)-2,2-dichlór-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetox)acetyl]-4-piperidiny]fenyl]-5-oxazolidiny] metyl]acetamidu (Príklad 32, 110 mg) a bezvodého uhličitanu draselného (60 ml) v metanole (8,8 ml) sa mieša pod N<sub>2</sub> pri laboratórnej teplote jednu hodinu a potom sa koncentruje za zníženého tlaku

a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (70 - 230 meš, 10 g) s využitím gradientovej elúcie v zmesi metanol/chloroform (10/90). Spojením a koncentrovaním frakcií s  $R_f = 0,41$  podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) a prečistením radiálnou chromatografiou (2000  $\mu$  silikagélu vo vrstve) s využitím elúcie v systéme metanol/metylénchlorid a rozotrením v zmesi chloroform/dietyléter sa získá zlúčenina uvedená v nadpise,  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,46, 3,39, 7,15, 5,99, 4,84, 4,74, 4,22, 4,09, 3,77, 3,61, 3,10, 2,79, 1,89, 1,65  $\delta$ .

#### Príklad 34

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-(acetoxyl)acetyl]-4-piperidiny]]fenyl]-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 18 bez podstatných zmien, ale nahradením (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)]-3-fluórfenyl]-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid (Príklad 20) za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)] fenyl]-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid a acetoxylacetylchloridu za benzyloxyacetylchlorid získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,42, 7,15, 6,24, 4,77, 4,04, 3,77, 3,68, 3,20, 3,07, 2,71, 2,20, 2,02, 1,88, 1,68  $\delta$ .

#### Príklad 35

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny]]fenyl]-3,5-difluórfenyl]-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid

#### Krok 1:

1-(3,5-difluórfenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilacyklopentán

Postup je rovnaký ako v príklade 20, krok 1 bez podstatných zmien, ale nahradením 3,5-difluóranilínu za 3-fluóranilín získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 6,38, 6,31, 0,87, 0,17  $\delta$

Krok 2:

1,1-Dimetylestere 3,6-dihydro-4-[4-amino-2,6-difluórfenyl]-1(2H)-piperidínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 20, krok 3 bez podstatných zmien, ale nahradením 1-(3,5-difluórfenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilacyklopentánu (Príklad 35, krok 1) za 1-(3-difluórfenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilacyklopentán získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 134 – 135 °C.

Krok 3:

1,1-Dimetylestere 4-[4-[[fenylnmetoxy]karbonyl]amino-2,6-difluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 20, krok 4 bez podstatných zmien, ale nahradením 1,1-dimetylestere 3,6-dihydro-4-(4-amino-2,6-difluórfenyl)-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 35, krok 2) za 1,1-dimetylestere 3,6-dihydro-4-[4-amino-2-fluórfenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny a čistením surového produktu rozotrením v zmesi etylacetát/hexán a filtráciou získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 153 – 155 °C.

Krok 4:

1,1-Dimetylestere (R)-(-)-4-[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-difluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 3 bez zásadných zmien. Nahradením 1,1-dimetylestere 4-[4-[[fenylnmetoxy]karbonyl]amino-2,6-difluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (Príklad 35, Krok 3) za fenylnmetylester 3,6-dihydro-4-[4-[[fenylnmetoxy]karbonyl]amino)fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny, sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,11, 4,75, 4,22, 3,96, 3,75, 3,06, 2,76, 2,50, 1,98, 1,65, 1,48 δ.

Krok 5:

1,1-Dimetylestere (R)-(-)-4-[4-[5-[[metylsulfonyl]oxymetyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-difluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako pri kroku 4 v príklade 17 bez zásadných zmien. Zámenou 1,1-dimetyletylesteru (R)-(-)-4-[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-difluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (Príklad 35, krok 4) za fenylmetylester (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-(5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)fenyl]-1(2H)pyridínkarboxylovej kyseliny, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 125 – 126 °C.

Krok 6:

1,1-Dimetyletylester (R)-(-)-4-[4-[5-(azidometyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-difluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako pri kroku 76 v príklade 20 bez zásadných zmien. Zámenou 1,1-dimetyletylesteru (R)-(-)-4-[4-[5-[[metylsulfonyl]oxy]metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-difluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (Príklad 35, krok 5) za 1,1-dimetyletylester (R)-(-)-4-[4-[5-[[metylsulfonyl]oxy]metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny, sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 125 – 127 °C.

Krok 7:

1,1-Dimetyletylester (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-difluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny

Zmes 1,1-dimetyletylesteru (R)-(-)-4-[4-[5-(azidometyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-difluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (Príklad 35, krok 6, 1,51 g) a 10 % paládia na aktívnom uhlí (367 mg) v metanole (35 ml) sa mieša vo vodíkovej atmosfére (veľká guľatá banka) počas 18 hodín, katalyzátor sa odstráni filtráciou cez celit a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získá 5-aminometyl-2-oxazolidinón ako medziprodukt ( $R_f=0,10$  podľa TLC, metanol/chloroform, 5/95). Roztok tohoto medziproduktu (1,28 g) v pyridíne (2,51 ml) a v suchom dichlórmetyléne (31 ml) pri 0° C pod  $N_2$  sa zmieša s acetanhydridom (1,47 ml) a výsledný roztok sa nechá zohriať na laboratórnu teplotu za stálého miešania počas 1,5 hodiny. Zmes sa potom zriedi dichlórmetylénom (15 ml), premyje sa vodou (10 ml), nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným (2 x 10 ml) a solným roztokom (10 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje sa za zníženého tlaku, čím

sa získá surový produkt, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli (70 - 230 meš, 150 g), s použitím gradientovej elúcie v systéme metanol/dichlórmetylén (1/99 - 4/96). Spojením a koncentrovaním frakcií s  $R_f = 0,31$  podľa TLC (metanol/chloroform, 5/95), rozotrením v dietyléteri a filtráciou sa získa zlúčenina uvedená v nadpise,

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,06, 6,56, 4,78, 4,22, 4,00, 3,74, 3,65, 3,05, 2,75, 2,02, 1,96, 1,64, 1,47 δ.

Krok 8:

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)]-3,5-difluórfenyl]-5-oxazolidiny]-metyl]acetamid

Zmes 1,1-dimetyletylesteru (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidiny]-2,6-difluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (Príklad 35, krok 7, 847 mg) a trifluóroctovej kyseliny (12 ml) udržiavaná pri teplote 0 °C pod N<sub>2</sub> sa mieša počas dvoch hodín a potom sa koncentruje za zníženého tlaku, aby sa odstránil prebytok trifluóroctovej kyseliny. Zvyšok sa zriedi nasýteným vodným uhličitanom draselným (70 ml) a dichlórmetylénom (50 ml) a vrstvy sa oddelia. Vodná fáza sa extrahuje dichlórmetylénom (2 x 50 ml), a spojená organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného, koncentruje za zníženého tlaku, rozetrie sa s dietyléterom a rekryštalizuje z etylacetátu, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise,

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,08, 6,10, 4,78, 4,00, 3,74, 3,64, 3,19, 3,07, 2,72, 2,03, 1,99, 1,68 δ.

Príklad 36

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-4-piperidiny]]-3,5-difluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 18, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)]-3,5-difluórfenyl]-5-oxazolidiny]-metyl]-acetamidu (Príklad 35) za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)]fenyl]-5-oxazolidiny]metyl]acetamid, sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 169 – 171 °C.

### Príklad 37

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]-3,5-difluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Zmes (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(benzyloxy) acetyl]-4-piperidinyl]-3,5-difluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 36, 207 mg) a 10 % paládia na aktívnom uhlí (100 mg) v metanole (9 ml) sa mieša v Parrovej aparátúre vo vodíkovej atmosfére pri 275,60 kPa počas 20 hodín, katalyzátor sa odstráni filtráciou cez celit a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získá surový produkt, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli (230 - 400 meš, 20 g), s použitím gradientovej elúcie v systéme metanol/dichlórmetylén (5/95 - 10 90). Spojením a koncentrováním frakcií s  $R_f = 0,26$  podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) a rekryštalizáciou zo zmesi dichlórmetylén/dietyléter sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,07, 6,80, 4,78, 4,69, 4,18, 3,99, 3,74, 3,63, 3,60, 3,16, 3,06, 2,90, 2,72, 2,00, 1,97, 1,75  $\delta$ .

### Príklad 38

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

#### Krok 1:

1,1-Dimetylester (S)-(-)-4-[4-(5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluórfenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny

Zmes (S)-(-)-N-[[3-[4-trimetylstannyl-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (690 mg), 1,1-dimetyletylesteru 3,6-dihydro-4-[[[(trifluórmetyl)sulfonyl]oxy]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny (krok 2 v príklade 20, 500 mg), tris(dibenzylidénacetón)dipaládia(0) (14 mg) a trifenylarzénu (37 mg) v N-metyl-2-pyrolidinóne (7,5 ml) sa odplynní, mieša pod  $\text{N}_2$  pri laboratórnej teplote počas 4,5 dňa, riedi sa etylacetátom, premyje vodou (3 x 40 ml) a soľným roztokom (20 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a koncentruje sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli (230 - 400 meš, 120 g), s použitím gradientovej elúcie v systéme metanol/dichlórmetylén (1/99 - 2/98) a frakcie s  $R_f=0,27$  podľa TLC

(metanol/chloroform, 2 g 5/95) sa spoja a koncentrujú, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,39, 7,22, 7,13, 7,01, 5,92, 4,82, 4,06, 3,80, 3,67, 3,61, 2,47, 2,03, 1,49  $\delta$ .

Krok 2:

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Roztok 1,1-dimetylésteru (S)-(-)-4-[4-(5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluórfenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 38, krok I, 1,00 g) v suchom dichlórmetyléne (9,2 ml) pri teplote 0 °C pod  $\text{N}_2$  sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (2,3 ml) jednu minútu a výsledná zmes sa mieša pri teplote 0 °C počas troch hodín a pomaly sa pridáva k nasýtenému vodnému uhličitanu draselnému (30 ml), aby sa neutralizoval nadbytok trifluóroctovej kyseliny. Výsledná suspenzia sa filtruje a zrazenina sa prečistí chromatografiou na silikagéli (70 - 230 meš, 60 g), s použitím gradientovej elúcie v systéme hydroxid amónny/metanol/dichlórmetylén (0,25/19,75/80). Frakcie s  $R_f = 0,08$  podľa TLC (metanol/chloroform, 20/80) sa spoja a koncentrujú za zníženého tlaku, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ , 400 MHz) 7,47, 7,33, 7,25, 6,02, 4,80, 4,15, 3,83, 3,58, 3,47, 3,04, 2,46, 1,98  $\delta$ .

Príklad 39

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxyl)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 18, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamidu (Príklad 38) za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidínyl)fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid a acetoxylacetylchloridu za benzyloxyacetylchlorid, dostaneme zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 188 – 191 °C.

Príklad 40

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]-3-fluór-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Zmes (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-(acetoxo) acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 39, 476 mg) a bezvodého uhličitanu draselného (303 mg) v metanole (44 ml) sa mieša pod N<sub>2</sub> pri laboratórnej teplote počas 1,5 hodiny a potom sa upraví na pH 7 kyselinou chlór vodíkovou (1 M) a koncentruje sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli (230 - 400 meš, 40 g), s použitím gradientovej elúcie v systéme metanol/chloroform (5/95 -10/90), a frakcie s R<sub>f</sub> = 0,21 podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) sa spoja a koncentrujú za zníženého tlaku. Výsledná pena sa potom rozotrie so zmesou dichlórmetylén/dietyléter a zrazenina sa filtruje, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise. Vypočítané pre: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F: C, 58,31; H, 5,67; N, 10,74. Nájdené: C, 58,15; H, 5,64; N, 10,72.

Príklad 41

(5S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(fenylmetyl)-3-pyrolidinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Krok 1:

(S)-(-)-N-[[3-[4-etyl-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Zmes (S)-(-)-N-[[3-[4-jódo-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (5,45 g), vinyltributylcínu (5,48 g) a bis(trifenylfosfín)paládium(II)chloridu (303 mg) v 1,4-dioxáne (72 ml) pod N<sub>2</sub> sa odplynní, zahreje k refluxu a refluxuje počas siedmych hodín, ochladí sa na laboratórnu teplotu a mieša sa 12 hodín. Zmes sa potom zriedi etylacetátom (40 ml) a vodou (50 ml) a vrstvy sa oddelia. Vodná fáza sa extrahuje etylacetátom (2 x 30 ml) a spojené organické fázy sa premyjú soľným roztokom (40 ml), vysušia pomocou bezvodého síranu horečnatého, koncentrujú sa za zníženého tlaku a rozotru sa s dietyléterom. Výsledná zrazenina sa filtruje, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 165 – 166 °C.



Krok2:

(5S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(fenylmetyl)-3-pyrolidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid

Roztok (S)-(-)-N-[[3-[4-vinyl-3-fluórfnyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamidu (Príklad 41, krok I, 3,50 g) a trifluóroctovej kyseliny (0,23 ml) v suchom dichlórmetyléne pod N<sub>2</sub> reaguje s roztokom N-benzyl-N-(metoxymetyl)trimetylsilylmetylamínu (6,10 g) v suchom dichlórmetyléne (50 ml) pridávaného po kvapkách počas 4,5 hodiny, a výsledný roztok sa mieša pri laboratórnej teplote počas 17 hodín. Reakčná zmes sa potom premyje nasýteným hydrogénuhličitanom sodným (30 ml), vodou (30 ml) a solným roztokom (30 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje sa za zníženého tlaku, čím sa získá zvyšok, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli (230 - 400 meš, 350 g), s použitím gradientovej elúcie v systéme metanol/dichlórmetylén (1/99 -10/90). Spojením a koncentrovaním frakcií s R<sub>f</sub> = 0,19 podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) a rozotrením so zmesou metanol/dietyléter sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,35, 7,25, 7,13, 6,08, 4,78, 4,03, 3,76, 3,69, 3,62, 2,97, 2,78, 2,56, 2,33, 2,02, 1,85 δ.

Príklad 42

(5S)-N-[[3-[3-fluór-4-(3-pyrolidiny)]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid

Zmes (5S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(fenylmetyl)-3-pyrolidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamidu (Príklad 41, 1,09 g) a 20 % paládium hydroxydu na aktívnom uhlí (545 mg) v metanole (30 ml) sa mieša v Parrovej aparatúre vo vodíkovej atmosfére pri 275,60 kPa 1,5 hodiny a ďalej pri 68,9 kPa 18 hodín. Katalyzátor sa potom odstráni filtráciou cez celit a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,39, 7,24, 7,11, 6,35, 4,78, 4,04, 3,77, 3,67, 3,44, 3,37, 3,18, 3,11, 2,88, 2,21 2,02, 1,86 δ.

Príklad 43

(5S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-3-pyrolidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 18, bez zásadných zmien. Zámenou (5S)-N-[[3-[3-fluór-4-(3-pyrolidiny)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamidu (Príklad 42) za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)fenyl]-5-oxazolidiny]metyl]acetamid, sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, HMRS vypočítané pre  $C_{25}H_{28}N_3O_5F$ : 470,2091. Nájdené 470,2106.

#### Príklad 44

(5S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(hydroxyacetyl)-3-pyrolidiny]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 22, bez zásadných zmien. Zámenou (5S)-N-[[3-(3-fluór-4-[1-[(benzyloxy)acetyl]3-pyrolidiny]fenyl)-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamidu (Príklad 43) za (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-4-piperidiny]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamid, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, FAB-HRMS vypočítané pre  $C_{18}H_{22}N_3O_5F + H$ : 380,1622. Nájdené 380,1625.

#### Príklad 45

(5S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(formyl)-3-pyrolidiny]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 29, bez zásadných zmien. Zámenou (5S)-N-[[3-[3-fluór-4-(3-pyrolidiny)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamidu (Príklad 44) za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidiny]metyl]acetamid, sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, HRMS vypočítané pre  $C_{17}H_{20}FN_3O_4$  . 349,1438. Nájdené 349,1444.

#### Príklad 46

Metylester (5S)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidiny]-2-fluórfenyl]-1-pyrolidinkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 26 bez zásadných zmien. Zámenou (5S)-N-[[3-[3-fluór-4-(3-pyrolidiny) fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamidu (Príklad 44) za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidiny]metyl]acetamid, sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, HRMS vypočítané pre C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> . 379,1543. Nájdené 379,1546.

#### Príklad 47

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]acetamid

#### Krok 1:

Ester 3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl-trifluórmétán sulfónovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 20, krok 2, bez zásadných zmien. Zámenou tetrahydropyrán-4-ón za 1-(1,1-dimetyloxykarbonyl)-4-piperidón, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz 5,82, 4,27, 3,90, 2,47 δ.

#### Krok 2:

3-Fluór-4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)benzénamín

Postup je rovnaký ako v príklade 20, krok 3, bez zásadných zmien. Zámenou esteru 3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl trifluórmétánsulfónovej kyseliny (Príklad 47, krok 1) za 1,1-dimetyloxyester 3,6-dihydro-4-[[trifluórmetylsulfonyl]oxy]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny sa získá zlúčenina uvedená v nadpise  
teplota topenia 86 – 88 °C.

#### Krok 3:

Fenylmetylester 3-fluór-4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl) benzénamino-karboxylovej kyseliny

Zmes 3-fluór-4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)benzénamínu (Príklad 47, krok 2, 2,28 g) a hydrogénuhlčitanu sodného (1,98 g) v tetrahydrofuráne (59 ml) reaguje s benzylchloroformátom ( 1,85 ml), a výsledná suspenzia sa mieša pri laboratórnej teplote šesť hodín. Zmes sa potom premyje vodou (50 ml), vodná fáza sa extrahuje dichlormetylénom (50 ml), a spojené organické fázy sa premyjú

solným roztokom (25 ml), vysušia pomocou bezvodého síranu sodného a koncentrujú za zníženého tlaku. Zvyšok sa potom prečistí chromatografiou na silikagéli (70 - 230 meš, 80 g), s použitím gradientovej elúcie v systéme etylacetát/hexán (15/85), a frakcie s  $R_f = 0,45$  podľa TLC (etylacetát/hexán, 25/75) sa spoja a koncentrujú, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise teplota topenia 75 – 76 °C.

Krok 4:

(R)-(-)-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)fenyl]-5-hydroxymetyl-2-oxazolidinón

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 3, bez zásadných zmien. Zámenou fenylmetylesteru 3-fluór-4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)benzén-aminkarboxylovej kyseliny (Príklad 47, Krok 3) za fenylmetylester 3,6-dihydro-4-[4-[[fenylmetoxy]karbonyl]amino]fenyl]-1(2H)pyridínkarboxylovej kyseliny, sa získá zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 127 – 130 °C.

Krok 5:

(R)-(-)-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)fenyl]-5-[[metylsulfonyl]oxy]metyl-2-oxazolidinón

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 4, bez zásadných zmien. Zámenou (R)-(-)-3-(3-fluór-4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)fenyl)-5-hydroxymetyl-2-oxazolidinónu (Príklad 47, Krok 4) za fenylmetylester (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 166 – 169 °C (rozklad).

Krok 6:

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 5, bez zásadných zmien. Zámenou (R)-(-)-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)fenyl]-5-[[metylsulfonyl]oxy]metyl-2-oxazolidinónu (Príklad 47, Krok 5) za fenylmetylester (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[metylsulfonyl]oxy]metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny, sa získá zlúčenina uvedená v nadpise,

teplota topenia: 148 – 151 °C.

#### Príklad 48

##### (S)-(-)-N-[[3-[4-(tetrahydro-2H-pyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Zmes (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 47, 1,00 g) a 10 % paládia na aktívnom uhlí (637 mg) v metanole (60 ml) sa mieša v Parrovej aparatúre vo vodíkovej atmosfére pri 275,60 kPa počas troch hodín, katalyzátor sa odstráni filtráciou cez celit a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získá zlúčenina uvedená v nadpise,  
teplota topenia 191-192 °C.

#### Príklad 49

##### (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

##### Krok 1:

##### Ester 3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl trifluórmétánsulfonovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 20, krok 2, bez zásadných zmien. Zámenou tetrahydrotiopyrán-4-ónu za 1-(1,1-dimetyloxykarbonyl)-4-piperidón, sa získá zlúčenina uvedená v nadpise,  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 6,01, 3,30, 2,86, 2,62 δ.

##### Krok 2

##### 3-Fluór-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)benzénamín

Postup je rovnaký ako v príklade 20, krok 3, bez zásadných zmien. Zámenou esteru 3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl trifluórmétánsulfónovej kyseliny (Príklad 49, krok 1) za 1,1-dimetyletylester 3,6-dihydro-4-[[trifluórometyl]sulfonyl]oxy]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny sa získá zlúčenina uvedená v nadpise,  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 6,98, 6,40, 6,35, 5,94, 3,73, 3,31, 2,84, 2,62 δ.

Krok 3:

Fenylmetylester 3-fluór-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)benzénamino-  
karboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 47, krok 3, bez zásadných zmien. Zámenou 3-fluór-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)benzenamínu (Príklad 49, krok 2) za 3-fluór-4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)benzénamín sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 99 – 101 °C.

Krok 4:

(R)-(-)-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl-5-hydroxymetyl-2-  
oxazolidinón

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 3, bez zásadných zmien. Zámenou fenylmetylesteru 3-fluór-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)benzénamínkarboxylovej kyseliny (Príklad 49, krok 3) za fenylmetylester 3,6-dihydro-4-[4-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 119 – 122 °C.

Krok 5:

(R)-(-)-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl-5-[[[(metylsulfonyl)-  
oxy]metyl]-2-oxazolidinón

Postup je rovnaký ako v príklade 47, krok 4, bez zásadných zmien. Zámenou (R)-(-)-3-[3-fluór-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl-5-hydroxymetyl-2-oxazolidinónu (Príklad 49, krok 4) za fenylmetylester (R)-(-)-3,6-dihydro-4[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 138 – 141 °C.

Krok 6:

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxa-  
zolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 5, bez zásadných zmien. Zámenou (R)-(-)-3-[3-fluór-4-(3, 6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-5-[[metylsulfonyl]oxy]metyl]-2-oxazolidinónu (Príklad 49, krok 5) za fenylmetyléster (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[metylsulfonyl]oxy]metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny, sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 187 –189 °C.

#### Príklad 50

##### (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S,S-dioxid

Roztok (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 49, 300 mg) v zmesi voda/acetón (25 %, 17 ml) sa zmieša s N-metylmorfolín-N-oxidom (301 mg) a s oxidom osmičelým (2,5 % hmotnostných v t-butanole, 0,54 ml), výsledná zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Reakcia sa potom zastaví prídavkom vodného hydrosiričitanu sodného (10 ml) a extahuje dichlormetylénom (2 g 20 ml). Spojená organická fáza sa premyje sol'ným roztokom (10 ml), vysuší pomocou síranu sodného a koncentruje sa za zníženého tlaku, čím sa získa surový produkt, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli (70 - 230 meš, 30 g) s použitím gradientové elúcie v systéme metanol/dichlormetylén (3/97 - 5/95). Spojením frakcií s  $R_f = 0,49$  podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) a rozotrením so zmesou dichlormetylén/dietyléter sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 181-182 °C.

#### Príklad 51

##### (S)-(-)-N-[[3-[3-fluór-4-(tetrahydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S,S-dioxid

Postup je rovnaký ako v príklade 48, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S,S-dioxidu (Príklad 50) za (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid a rekryštalizáciou

produktu zo zmesi dichlormetylén/dietyléter, sa získa zlúčenina uvedená v nadpise,  
teplota topenia 199 – 200 °C.

#### Príklad 52

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Krok 1:

Fenylmetylester 4-[4-(hydroxy) tetrahydro-2H-pyrán-4-yl]benzénamínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 1, bez zásadných zmien. Zámenou tetrahydropyrán-4-ónu za N-(karbobenzyl oxy)-4-piperidón, sa získa zlúčenina uvedená v nadpise,  
teplota topenia 143 – 145 °C.

Krok 2:

Fenylmetylester 4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)benzénamínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 2, bez zásadných zmien. Zámenou fenylmetylesteru 4-[4-(hydroxy) tetrahydro-2H-pyrán-4-yl]benzenamínkarboxylovej kyseliny (Príklad 52, krok 1) za fenylmetylester 4-hydroxy-4-[4-[[ (fenylmetoxykarbonyl)amino]fenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny a rekryštalizáciou surového produktu zo zmesi etylacetát/hexán získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,  
teplota topenia 145 – 148 °C.

Krok 3:

(R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)fenyl]-5-hydroxymetyl-2-oxazolidinón

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 3, bez zásadných zmien. Zámenou fenylmetylesteru 4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)benzénamínkarboxylovej kyseliny (krok 2) za fenylmetylester 3,6-dihydro-4-[4-



[[fenylmetoxy)karbonyl]amino)fenyl]-1(2H)pyridínkarboxylovej kyseliny a rozotrením surového produktu so zmesou etylacetát/hexán (50/50), získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,

vypočítané pre C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: C: 65,44; H, 6,22; N, 5,09. Nájdené. C: 65,05; H, 6,04; N, 4,91.

Krok 4:

(R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)fenyl]-5-[(metylsulfonyl)oxymetyl]-2-oxazolidinón

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 4, bez zásadných zmien. Zámenou (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)fenyl]-5-hydroxymetyl-2-oxazolidinón (Príklad 52, krok 3) za fenylmetylester (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-1(2H)pyridínkarboxylovej kyseliny získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 182 –184 °C.

Krok 5:

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 5, bez zásadných zmien. Zámenou (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)fenyl]-5-[(metylsulfonyl)oxymetyl]-2-oxazolidinónu (Príklad 52, Krok 4) za fenylmetylester (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[metylsulfonyl)oxy)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny, sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,45, 7,36, 6,63, 6,09, 4,77, 4,31, 4,05, 3,92, 3,80, 3,65, 2,48, 2,01 δ.

Príklad 53

(S)-(-)-N-[[3-[4-(tetrahydro-2H-pyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 48, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 52) za (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)-3-

fluórfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl)acetamid, sa získa zlúčenina uvedená v nadpise,  
teplota topenia 185 – 187 °C.

#### Príklad 54

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Krok 1:

Fenylmetylester 4-[4-(hydroxy) tetrahydro-2H-tiopyrán-4-yl]benzénamínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 1, bez zásadných zmien. Zámenou tetrahydrotiopyránu-4-ónu za N-(karbobenzyloxy)-4-piperidón a rekryštalizáciou produktu zo zmesi etylacetát/hexán, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,  
teplota topenia 152 –154 °C.

Krok 2:

Fenylmetylester 4-(3,6dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)benzénamínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 1, bez zásadných zmien. Zámenou fenylmetylesteru 4-[4-(hydroxy)tetrahydrotiopyrán-4-yl]-benzénamínkarboxylovej kyseliny (Príklad 54, krok 1) za fenylmetylester 4-hydroxy-4-(4-[[((fenylmetoxy)karbonyl]amino)fenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny a rozotrením surového produktu s dietyléterom alebo rekryštalizáciou zo zmesi etylacetát/hexán, sa získa zlúčenina uvedená v nadpise,  
teplota topenia 150 –152 °C.

Krok 3:

(R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-5-hydroxymetyl-2-oxazolidinón

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 3, bez zásadných zmien. Zámenou fenylmetylesteru 4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-benzénamín-

karboxylovej kyseliny (Príklad 54, Krok 2) za fenylmetylester 3,6-dihydro-4-[4-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny a rozotrením surového produktu so zmesou metanol/dichlormetylén získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,  
teplota topenia 182 – 184 °C (rozklad).

Krok 4:

(R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-5-[[[(metylsulfonyl)-oxy]metyl]-2-oxazolidinón

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 3, bez zásadných zmien. Zámenou (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-5-hydroxymetyl-2-oxazolidinónu (Príklad 54, Krok 3) za fenylmetylester(R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny a rozotrením surového produktu so zmesou dichlormetylén/dietyléter (25/75), sa získa zlúčenina uvedená v nadpise,  
teplota topenia 171-174 °C (rozklad).

Krok 5:

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 5, bez zásadných zmien. Zámenou (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl) fenyl]-5-[[[(metylsulfonyl)-oxy]metyl]-2-oxazolidinónu (Príklad 54, Krok 4) za fenylmetylester (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[[(metylsulfonyl)oxy]metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny a acetonitrilu za izopropanol, sa získa zlúčenina uvedená v nadpise,  
teplota topenia 169 – 173 °C (rozklad).

Príklad 55

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S, S-dioxid

Postup je rovnaký ako v príklade 50, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-

acetamidu (Príklad 54) za (S)-(-)-N-[(3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamidu a rozotrením surového produktu so zmesou etylacetát/dichlormetylén, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 185 –187 °C.

#### Príklad 56

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-3,6-dihydro-2H-piridín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 29, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl)metyl]acetamidu za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid, sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 148 –151 °C.

#### Príklad 57

Metylester (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridíndikarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 26, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl)metyl]acetamidu (Príklad 38) za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,35, 7,18, 7,10, 6,85, 5,89, 4,78, 4,08, 4,02, 3,78, 3,71, 3,64, 2,45, 2,00 δ.

#### Príklad 58

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)fenyl]-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid

Krok 1:

1,1-Dimetylestere (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridíndikarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 38, krok 1, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[3-[4-(trimetylstannyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl] acetamidu za (S)-(-)-N[[3-[4-(trimetylstannyl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,45, 7,35, 6,55, 6,00, 4,77, 4,05, 3,80, 3,63, 2,49, 2,01, 1,48 δ.

Krok 2:

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Roztok 1,1-dimetylestere (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridíndikarboxylovej kyseliny (Príklad 58, krok 1, 0,92 g) v suchom dichlórmetyléne (8,8 ml) pri teplote 0 °C, pod N<sub>2</sub> reaguje s trifluóroctovou kyselinou (2,2 ml) počas jednej minúty a výsledná zmes sa mieša počas štyroch hodín, potom sa pomaly pridáva k nasýtenému vodnému uhličitanu sodnému (30 ml) pri 0 °C, aby sa zneutralizovala nadbytočná trifluóroctová kyselina. Zmes sa potom premyje vodou (50 ml) a soľným roztokom (50 ml), extrahuje zmesou metanol/dichlórmetylén (3 x 150 ml, 25/75), a spojená organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 164 – 166 °C, (rozklad).

Príklad 59

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-[1-(acetoxyl)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 18, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 58) za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidínyl)fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid a acetoxyacetylchloridu za benzyloxyacetylchlorid, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,

HRMS vypočítané pre  $C_{21}H_{25}N_3O_6$ : 415,1743. Nájdene: 415,1752.

#### Príklad 60

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 40, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-[1-[(acetoxy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 59) za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,

HRMS (FAB) vypočítané pre  $C_{19}H_{23}N_3O_5 + H$ : 374,1716. Nájdene: 374,1713.

#### Príklad 61

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(romyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 29, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid, sa získava zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 149 – 152 °C.

#### Príklad 62

Metyléster (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridíndikarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 26, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 58) za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 142 – 145 °C.

### Príklad 63

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S oxid

Roztok jodistanu sodného (192 mg) vo vode pri 0 °C sa zmieša so suspenziou (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl] acetamidu (Príklad 49, 300 mg) v metanole (10 ml) a výsledná zmes sa nechá pomaly zahriať na laboratórnu teplotu počas približne jednej hodiny a mieša sa cez noc. Zmes sa potom koncentruje odstránením metanolu, premyje vodou (20 ml) a extrahuje zmesou metanol/chloroform (3 x 30 ml, 5/95). Spojená organická fáza sa premyje sol'ným roztokom (20 ml), vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa surový produkt, ktorý sa potom prečistí chromatografiou na silikagéli (30 g, 70-230 meš), s použitím gradientové elúcie v systéme metanol/metylénchlorid (5/95). Frakcie s  $R_f = 0,39$  podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) sa spoja a koncentrujú a zvyšok sa rekryštalizuje zo zmesi metylénchlorid/dietyléter, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 150 –151 °C.

### Príklad 64

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S oxid

Postup je rovnaký ako v príklade 63, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 54) za (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3fluórophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 158 –162 °C (rozklad).

Príklad 65

(S)-(-)-N-[[3-[4-(tetrahydro-2H-tiopyrán-4-yl)-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamid S, S dioxid

Zmes (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S,S-dioxidu (Príklad 55, 75 mg) a 10 % paládia na aktívnom uhlí (44 mg) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa mieša pod vodíkovou atmosférou (veľká guľatá banka) počas jednej hodiny, katalyzátor sa odstraní filtráciou cez celit, filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku a zvyšok sa rekryštalizuje zo zmesi metylénchlorid/dietyléter, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 190 –192 °C (rozklad).

Príklad 66

3-(4-amino-2-fluórfenyl)pyrolidín

Krok 1:

2-(2-fluóro-4-nitrofenyl)-dimetylmalonát

Vysušená banka s kruhovým dnom o obsahu 500ml, vybavená magnetickým miešadlom a nélevkou sa naplní hydridom sodným (4,0 g, 0,10 mol). Táto olejovitá disperzia sa premyje trikrát pentánom (30 ml), vysuší vo vákuu, zriedi sa s 50 ml čerstvo destilovaného tetrahydrofuránu a ochladí sa na 0 °C. Šedá suspenzia reaguje s 100 ml THF roztoku dimetylmalonátu pridávaného po kvapkách (5,7 ml, 50 mmol), čo vyvolá bohatý vývoj plynu. Výsledná hustá suspenzia reaguje sa 100 ml THF roztoku 3,4-difluóronitrobenzénu, rýchlo zožltne a zahrieva sa pri 50 °C počas 16 hodín. Potom sa červený homogenný roztok ochladí na laboratórnu teplotu, reakcia sa zastaví prídavkom 300 ml 1M chlorovodíkovej kyseliny a prchavé látky sa odstránia vo vákuu. Výsledný vodný zvyšok sa extrahuje trikrát etylacetátom (200 ml) Spojená organická fáza, sa premyje raz soľným roztokom (200 ml), vysuší pomocou MgSO<sub>4</sub>, filtruje a koncentruje, takže sa získa 13,58 g hnedej tuhej látky. Tento materiál sa rozotrie so zmesou etylacetát/hexán/dichlóómetán, čím vznikne 7,60 g zlúčeniny uvedenej v nadpise ve forme svetlo žltej bielej látky. Filtrát sa koncentruje a prečistí



pomocou Prep 500 HPLC na silikagéli gradientovou elúciou 25 % zmesou etylacetát/hexán, čím sa získa 3,95 g zlúčeniny uvedenej v nadpise. Celkový výťažok 10,60 g (78 %),

teplota topenia 108 – 109 °C,

$R_f = 0,38$  (25 % etylacetát/hexán);

IR (mull) 1744, 1736, 1532, 1438, 1357, 1345, 1273, 1243, 1232, 812  $\text{cm}^{-1}$ ,

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (dt, 1H,  $J=2,2$  &  $J=7,8\text{Hz}$ , aromatic), 7,99

(ddd, 1H,  $J = 2,3$  &  $9,4$  Hz, aromatic), 7,74 (dd, 1H,  $J = 7,1$  &  $J = 8.6$  Hz,

aromatic), 5.08 (s, 1H, metín), 3,81 (s, 6H, metyly);

Vypočítané pre  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_1\text{O}_6\text{F}_1$ : C, 48,74; H, 3,72; N, 5,17. Nájdené: C, 48,74; H, 3,84; N, 5,14.

Krok 2:

2-(2-fluór-4-nitrofenyl)-2-(kyanometyl)-dimetylmalonát

Vysušená banka s kruhovým dnom o obsahu 100 ml vybavená miešadlom a spätným chladičom sa naplní 2-(2-fluór-4-nitrofenyl)-dimetylmalonátom (Príklad 66, Krok I, 3,25 g, 12,0 mmol) a 60 ml acetónu. Tento žltý homogenný roztok reaguje s jedným dielom práškového uhličitanu draselného (4,98 g, 36 mmol), čo spôsobí okamžité zčervenanie. Táto suspenzia sa pridá k brómacetónitrilu (1,3 ml, 18 mmol) a zahrieva sa pri refluxe 16 hodín. Potom sa hnedá suspenzia ochladí na laboratórnu teplotu, premyje 100 ml 1M chlorovodíkovej kyseliny a extrahuje dvakrát etylacetátom (150 ml). Spojená organická fáza sa premyje raz solným roztokom (100 ml), vysuší pomocou  $\text{MgSO}_4$ , filtruje a koncentruje, čím sa získa 4,10 g surového produktu vo forme hnedej peny. Tento materiál sa prečistí pomocou Prep 500 HPLC na silikagéli s využitím elúcie v zmesi 30 % etylacetát/hexán, aby sa získalo 3,60 g vybielenej tuhej látky. Tento materiál sa rekryštalizuje zo zmesi etylacetát/hexán, čím sa získa 3,14 g (84 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielych ihličiek, teplota topenia 137 – 138 °C;

$R_f = 0,26$  (30 % etylacetát/hexán);

IR (mull) 1749, 1730, 1527, 1355, 1290, 1276, 1262, 1234, 812, 739  $\text{cm}^{-1}$ ,

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,12 (ddd, 1H,  $J_{\text{HF}} = 0.8$ ,  $J = 2,2$ ,  $J = 8.6$  Hz, aromatic), 8,01 (dd, 1H,  $J = 2,3$  &  $10,8$  Hz, aromatic), 7,48 (dd, 1H,  $J = 7,5$  &  $J =$

8.7 Hz, aromatic.), 3.92 (s, 6H, metyl), 3.34 (s, 2H, metín);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 166,5, 159,5 ( $J_{\text{CF}} = 253$  Hz), 148,7, 130,2 ( $J_{\text{CF}} = 3$  Hz), 129,9 ( $J_{\text{CF}} = 13$  Hz), 119,4 ( $J_{\text{CF}} = 3$  Hz), 11,9 ( $J_{\text{CF}} = 28$  Hz), 58,0, 54,1, 24,2;

Vypočítané pre  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_1$ : C, 50,33; H, 3,57; N, 9,03. Nájdene: C, 50,23; H, 3,73; N, 9,06.

Krok 3:

2-(4-amino-2-fluórfenyl)-2-karbometylopyrrolidinón

Paarova banka o obsahu 500 ml sa naplní roztokom 2-(2-fluór-4-nitrofenyl)-2-(kyanometyl)-dimetylmalonátu (Príklad 66, Krok 2, 1,236 g, 4,0 mmol) v 100 ml metanolu a 1,17 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Čierna suspenzia sa umiestní pod vodíkovú atmosféru pri tlaku 275,60 kPa a mieša sa počas 64 hodín. Paarova banka sa odstráni z hydrogenátora, reakčná zmes sa filtruje cez vrstvu celitu a koncentruje sa, čím sa získa 1,02 g bielej peny. Tento materiál sa čistí pomocou kvapalinovej chromatografie na 70 g (230-400) silikagélú s využitím elúcie etylacetátu, čím sa získa 824 mg (82 %) zlúčeniny vo forme bielej amorfnej tuhej látky.

$R_f = 0,20$  (75 % etylacetát/hexán);

IR (mull) 3359, 3233, 1738, 1695, 1694, 1634, 1515, 1254, 1276, 1128,  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (300, MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15 (t, 1H,  $J = 9.0$  Hz, aromatic. ), 6, 58 (bs, 1H, O = C - NH), 6,41 (m, 2H, aromatic), 3,80 (bs, 2H, ), 3,77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.49 (m, 1H, N- $\text{CH}_{2a}$ ), 3.25 (m, 2H, C- $\text{CH}_2$  s), 2.28 (m, 1H, N- $\text{CH}_{2b}$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 173,6, 170,9, 161,4 ( $J_{\text{CF}} = 245$  Hz), 147,7 ( $J_{\text{CF}} = 11$  Hz), 128,9 ( $J_{\text{CF}} = 5$  Hz), 115,7, ( $J_{\text{CF}} = 14$  Hz), 110,2, 102,5, ( $J_{\text{CF}} = 25$  Hz), 56,9, 53,2, 39,4, 34,3;

KF. Voda = 0,87 %; Konečný výpočet pre  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_1$  s 0.87 % vody: C, 56,64; H, 5,25; N, 11,01. Nájdene: C, 56,78; H, 5,34; N, 11,01.

HRMS vypočítané pre  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_1$ : 252,0910. Nájdene: 252,0902.

Krok 4:

2-(4-amino-2-fluórofenyl)-2-karbometylopyrrolidinón

Banka o obsahu 100 ml naplnená 2-(4-amino-2-fluórofenyl)-2-karbometylopyrrolidinónom (Príklad 66, Krok 3, 930 mg, 3,7 mmol) sa naplní 26 ml DMSO a kyanidom sodným (542 mg, 11,1 mmol). Táto ružovo zfarbená suspenzia sa zohreje na 150 °C počas 30 minút. Počas tejto doby sa zmení farba látky na červenavo hnedú a nastane vývoj plynu. Potom sa reakcia ochladí

na laboratórnu teplotu a DMSO sa odstráni za zníženého tlaku (približne 60 °C, 0.1 mm Hg), čím vznikne zvyšok, ktorý sa premyje 30 ml solného roztoku a extrahuje sa trikrát dichlórmetánom (30 ml). Spojená organická fáza sa premyje jedenkrát solným roztokom (15 ml) vysuší pomocou MgSO<sub>4</sub>, filtruje sa a koncentruje, čím sa získa 521 mg červenohnedého oleja. Zostávajúci produkt vo vrstvách solného roztoku je indikovaný pomocou TLC, spojí sa a extrahuje trikrát etylacetátom (30 ml). Spojená organická fáza sa premyje raz solným roztokom (15 ml), vysuší pomocou MgSO<sub>4</sub>, filtruje a koncentruje, aby sa získalo ďalších 230 mg červenohnedého oleja. Tento surový extrakt sa čistí pomocou kvapalinovej chromatografie na 49 g (230 - 400) silikagélu s využitím elúcie zmesi 5 % metanol/etylacetát, čím sa získa 628 mg (88 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme svetlo žltej tuhej látky.

Teplota topenia 157 – 160 °C;

R<sub>f</sub> = 0,24 (etylacetát); I

R (mull) 3465, 3363, 1680, 1630, 1614, 1515, 1447, 1285, 830, 828 cm<sup>-1</sup>,

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7, 73 (bs, 1H, O=C-NH), 6, 85 (t, 1H, J = 8, 4 Hz, aromatic), 6,31 (m, 2H, aromatic.), 5,28 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,48 (t, 1H, J = 9,4 Hz, Ph-CH), 3,24 (m, 2H, C-CH<sub>2</sub> s), 2,35 (m, 1H, N-CH<sub>2a</sub>), 1,95 (m, 1H, N-CH<sub>2b</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 178,8, 161,9 (J<sub>CF</sub> = 244 Hz), 147,5 (J<sub>CF</sub> = 11 Hz), 130,4 (J<sub>CF</sub> = 6 Hz), 115,7 (J<sub>CF</sub> = 15 Hz), 111,1 (J<sub>CF</sub> = 2 Hz), 102,3 (J<sub>CF</sub> = 25 Hz), 41,5, 40,5, 30,1;

HRMS Vypočítané pre C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>F<sub>1</sub> + H: 195,0134. Nájdené: 195,0937.

Krok 5:

#### 3-(4-amino-2-fluórofenyl)-2-pyrolidín

Banka s kruhovým dnom o obsahu 100 ml vybavená miešadlom a spätným cladičom sa naplní 2-(4-amino-2-fluórofenyl)-2-karbometoxy-pyrolidinónom (Príklad 66, Krok 4, 430 mg, 2,2 mmol) a 22 ml čerstvo destilovaným THF a ochladí sa na 0° C. Tento svetložltý homogenný roztok reaguje s 1M roztokom hydridu hlinitolítneho (11 ml, 11 mmol), čo spôsobí okamžitý svetlo ružový zákal s bohatým vývojom plynu. Reakcia sa zohreje na laboratórnu teplotu a ďalej k refluxu, počas ktorého sa formuje želatínová zrazenina. Po 20 hodinách sa reakcia reakčnej zmesi, teraz vo forme zelenožltej hustej suspenzie, zastaví prídavkom 0,42 ml vody, 0,38 ml 5N hydroxidu sodného a 1,5 ml vody. Výsledná hustá želatínová suspenzia sa premyje etylacetátom, filtruje sa cez vrstvu celitu a koncentruje, aby sa získalo 392 mg

žltého oleja. Tento materiál sa prečistí pomocou kvapalinovej chromatografie na 25 g (230 - 400) silikagélu s využitím elúcie 2:17:81 následne NH<sub>4</sub>OH : metanol : dichlórmetán, čím sa získa 295 mg (74 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme svetlo žltého oleja. Tento materiál sa rozpustí v zmesi metanol/etylacetát a reaguje s plynným HCl, pričom neprichádza k žiadnej pozorovateľnej zmene. Tento roztok sa koncentruje, čím sa získa broskynovo zafarbená pena, ktorá sa dá rekryštalizovať z rôznych rozpúšťadiel.

R<sub>f</sub> = 0,20 (2 : 17 : 81 nas. NH<sub>4</sub>OH : metanol : dichlórmetán);

IR (mull) 3139, 3042, 3016, 2766, 2562, 1514, 1485, 1444, 1266, 1108 cm<sup>-1</sup>,

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,99 (t, 1H, J = 8,2 Hz, 30 aromatic), 6,39 (m, 2H, aromatic), 3,70 (bs, 2H, Ph-NH<sub>2</sub> s), 3,27 (m, 2H, metín, N-CH<sub>2a</sub>-CH), 3,11 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub> s-CH<sub>2</sub>), 2,80 (dd, 1H, J = 6,2 & 8,9 Hz, N-CH<sub>2b</sub>-CH), 2,30 (bs, 1H, NH), 2,14 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2a</sub>), 1,81 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 161,4 (J<sub>CF</sub> = 243 Hz), 146,0 (J<sub>CF</sub> = 11 Hz), 128,4 (J<sub>CF</sub> = 7 Hz), 119,9 (J<sub>CF</sub> = 152 Hz), 110,5 (J<sub>CF</sub> = 2 Hz), 102,1 (J<sub>CF</sub> = 26 Hz), 53,6, 47,0, 38,1, 32,9;

vypočítané pre C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>F<sub>1</sub>: C, 47,45; H, 5,93; N, 11,07. Nájdené C, 47,10;

H, 6,10; N, 10,74. HRMS Vypočítano pre C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>F<sub>1</sub>: 180,1063. Nájdené: 180,1060.

#### Príklad 67

#### (S)-(-)-N-[3-fluóro-4-(dihydrotién-3-yl)-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamid

Krok 1:

#### Fenylmetylester 3-fluóro-4-[3(hydroxy)tetrahydrotiófén-3-yl]-benzén-aminokarboxylovej kyseliny

Roztok 1-(3-fluórofenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza2,5-disilacyklopentánu (Príklad 20, Krok I, 1,00 g) v suchom tetrahydrofuráne (16 ml) pri -78 °C pod N<sub>2</sub> reaguje so sek.-butylítiom (1,3 M v cyklohexánu, 3,30 ml) pridávaným po kvapkách počas 2 minút, a výsledná zmes sa mieša pri -78 °C 2 hodiny. Zmes potom reaguje s roztokom tetrahydrotiófén-3-ónu (423 mg) v suchom tetrahydrofuráne (4,1 ml), ktorý sa pridáva po kvapkách počas 2 minút a mieša sa pri teplote -78 °C, potom sa nechá vychladnúť v chladiacom kúpeli počas 4 hodín. Reakcia sa zastaví pridaním nasýteného vodného chloridu amónneho

(25 ml), zriedi sa vodou (25 ml), vrstvy sa oddelia a spojená organická fáza sa premyje soľným roztokom (20 ml), vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v metanole (16 ml), reaguje s bezvodým uhličitanom draselným (1,09 g) a zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 30 minút, koncentruje sa za zníženého tlaku, premyje sa vodou (20 ml) a extrahuje dietyléterom (2 x 20 ml). Spojená organická fáza sa premyje soľným roztokom (10 ml, vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a koncentruje sa za zníženého tlaku, čím vznikne medziprodukt 3-fluóro-4-[3-(hydroxy)tetrahydrotiofén-3-yl]benzénamín ( $R_f = 0,37$  podľa TLC, etylacetát/hexán (50/50)). Roztok tohoto medziproduktu v tetrahydrofuráne (16 ml) a vody (8 ml) potom reaguje s hydrogenuhličitanom sodným (662 mg) a benzylochloformátom (0,56 ml) a výsledná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote 4 hodiny, zriedi sa vodou (8 ml), vrstvy sa oddelia a organická fáza sa premyje soľným roztokom (10 ml), vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli (230 - 400 meš, 150 g), s využitím elúcie v zmesi etylacetát/hexán (25/75) a frakcie s  $R_f = 0,19$  podľa TLC (etylacetát/hexán, 25/75) sa spoja a koncentrujú, aby sa získala zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 134 – 135 °C.

Krok 2:

Fenylmetylester 3-fluóro-4-(dihydrotién)-3-yl)-benzénaminokarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 17, bez zásadných zmien. Zámenou fenylmetylesteru 3-fluór-4-[3(hydroxy)tetrahydrotiofen-3-yl]-benzénaminokarboxylovej kyseliny (Príklad 67, krok 1) za fenylmetylester 4-hydroxy-4-[4-[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]fenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, ako zmes 2,5- a 4,5-dihydroregioizomérov. NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 7,40 7,21, 7,14, 7,02, 6,73, 6,69, 6,31, 5,21, 4,10, 3,94, 3,33 a 3,15  $\delta$ .

Krok 3:

(R)-3-[3-fluór-4-(dihydrotién-3-yl)-fenyl]-5-hydroxymetyl-2-oxazolidinón

Postup je rovnaký ako v príklade 17, krok 3, bez zásadných zmien. Zámenou fenylmetylesteru 3-fluóro-4-(dihydrotién)-3-yl)-benzénaminokarboxylovej kyseliny (Príklad 67, Krok 2, zmes 2,5- a 4,5-dihydro-

regioizomérov) za fenylmetylester 3,6-dihydro-4-[4-[[((fenylmetoxy)karbonyl]-amino]fenyl-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, ako zmes 2,5- a 4,5-dihydro-regioizomérov.

HRMS vypočítané pre  $C_{14}H_{14}N_1F_1O_3S_1$ : 295,0678. Nájdene: 295,0676.

#### Krok 4

(R)-3-[3-fluór-4-(dihydrotién-3-yl)-fenyl]-5-[[((metylsulfonyl)oxy)metyl]-2-oxazolidinón

Postup je rovnaký ako v príklade 17, Krok 4, bez podstatných zmien. Zámenou (R)-3-[3-fluór-4-(dihydrotién-3-yl)fenyl]-5-hydroxymetyl-2-oxazolidinónu (Príklad 67, Krok 3, zmes 2,5- a 4,5-dihydroregioizomérov) za fenylmetylester (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, ako zmes 2,5- a 4,5-dihydroregioizomérov.

HRMS vypočítané pre  $C_{15}H_{16}N_1F_1O_5S_2$ : 373,0454. Nájdene: 373,0440.

#### Krok 5:

(S)-(-)-N-[[3-fluóro-4-(dihydrotién-3-yl)-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 17, Krok 5, bez podstatných zmien. Zámenou (R)-3-[3-fluóro-4-(dihydrotién-3-yl)fenyl]-5-[[((metylsulfonyl)oxy)metyl]-2-oxazolidinónu (Príklad 67, Krok 4, zmes 2,5- a 4,5-dihydroregioizomérov) za fenylmetylester (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[((metylsulfonyl)oxy)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, ako zmes 2,5- a 4,5-dihydro-regioizomérov.

HRMS vypočítané pre  $C_{16}H_{17}F_1N_2O_3S_1$ : C, 57,13, H, 5,09, N, 8,33. Nájdene: C, 56,89, H, 5,18, N, 8,24.

#### Príklad 68

(5S)-(-)-N-[[3-fluóro-4-(2,5-dihydro-1-oxido-3-tienyl)-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid (68a) a (5S)-(-)-N-[[3-fluóro-4-(4,5-dihydro-1-oxido-3-tienyl)-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid (68b)

Postup je rovnaký ako v príklade 63, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-N-[[3-[3-fluór-4-(dihydrotien-3-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 67, krok 5, zmes 2,5 a 4,5-dihydro-regioizomérov) za (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid a separáciou regioizomérov pomocou chromatografie na silikagéli (230 - 400 meš, metanol/metylénchlorid (4/96) eluent), získame zlúčeniny uvedené v nadpise.

Teplota topenia (68a) = 208 – 210 °C (rozklad);

NMR (68b) (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7,55, 7,46, 7,27, 7,13, 6,11, 4,82, 4,07, 3,82 - 3,62, 3,43, 3,23, 3,10 a 2,03 δ.

#### Príklad 69

(S)-(-)-N-[[3-fluór-4-(2,5-dihydro-1,1-dioxido-3-tienyl)-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid (69a) a (S)-(-)-N-[[3-fluór-4-(4,5-dihydro-1,1-dioxido-3-tienyl)-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid (69b)

Postup je rovnaký ako v príklade 50, bez zásadných zmien. Zámenou (S)-N-[[3-[3-fluóro-4-(dihydrotién-3-yl)fenyl]-2oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 67, krok 5, zmes 2,5- a 4,5-dihydroregioizomérov) za (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3-fluórofenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]-acetamid a separáciou regioizomérov pomocou HPLC (Chiralpotom AD, 10 % izopropanol/metanol (0,05 % dietylamín), 0,5 ml/min), získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,

teplota topenia (69a) = 183 - 185° C (rozklad);

(69b) = 238 – 239 °C (rozklad).

#### Príklad 70

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-(acetoxo)acetyl]-5,6-dihydro-1H-pyridín-3-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Krok 1:

1,1-Dimylester 5,6-dihydro-3-[[trifluórmetyl]sulfonyl]oxy]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v Príklade 20, Krok 2, bez podstatných zmien. Zámenou 1-(1,1-dimetyloxykarbonyl)-3-piperidónu za 1-(1,1-dimetyloxykarbonyl)-4-piperidón a izolovaním žiadaných regioizomérov pomocou chromatografie na silikagéli (70 - 230 meš, etylacetát/hexán (10/90) eluent), získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 5,92, 4,04, 3,49, 2,30 a 1,47 δ.

Krok 2:

1,1-Dimetyléster (S)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-5,6-dihydro-1(2H)-pyridín-1-karboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 38, Krok 1, bez podstatných zmien. Zámenou 1,1-dimetyléylesteru 5,6-dihydro-3-[[[(trifluórmetyl)sulfonyl]oxy]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 70, krok 1) za 1,1-dimetyléylester 3,6-dihydro-4-[[[(trifluórmetyl)sulfonyl]oxy]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,41, 7,25, 7,17, 6,06, 4,79, 4,19, 4,06, 3,78, 3,75 - 3,59, 3,57, 2,32, 2,03 a 1,49 δ.

Krok 3:

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-(acetoxo)-acetyl]-5,6-dihydro-1H-pyridín-3-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Roztok 1,1-dimetyléylesteru (S)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-5,6-dihydro-1(2H)-pyridín-1-karboxylovej kyseliny (Príklad 70, Krok 2, 158 mg) v suchom acetonitrile pod N<sub>2</sub> reaguje s jódotrimetylsilánom (62 µl) ktorý sa pridáva po kvapkách počas 5 minút a výsledný roztok sa mieša pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes potom reaguje s metanolom (59 µl), mieša sa 5 minút a koncentruje sa za zníženého tlaku, čím vznikne požadovaný medziprodukt. Zmes tohoto meziproduktu a trietylaminu (0,122 ml) v suchom metylénchloride (3,6 ml) pri teplote 0 °C pod atmosférou N<sub>2</sub> sa zmieša s acetoxiacetylchloridom (47 µl), a výsledná zmes sa mieša pri teplote 0° C dve hodiny pri laboratórnej teplote tiež dve hodiny a potom sa zriedi metylénchloridom (20 ml), premyje vodou (10 ml), nasýteným, vodným hydrogénuhličitanom sodným (10 ml) a sol'ným roztokom (10 ml), vysuší sa pomocou bezvodého siranu sodného a koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli (70 - 230 meš, 15 g), s využitím elúcie metanol/metylénchlorid (5/95) a frakcie s R<sub>f</sub> = 0,5 podľa TLC



(metanol/chloroform, 10/90) sa spoja a koncentrujú, aby sa získala zlúčenina uvedená v nadpise,

HRMS vypočítané pre  $C_{21}H_{24}N_3F_{10}O_6 + H_1$ : Nájdené: 434,1741.

#### Príklad 71

(S)-(-)-N-[[3-4-[1-(hydroxyacetyl)-5,6-dihydro-2H-pyridín-3-yl]-3-fluór-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Zmes (S)-N-[[2-oxo-3-[3-fluóro-4-[1-[(acetoxo)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridín-3-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl] acetamidu (Príklad 70, krok 3, 105 mg) a bezvodého uhličitanu draselného (67 mg) v metanole (4,8 ml) sa mieša pod atmosférou  $N_2$  pri laboratórnej teplote 2 hodiny a potom sa neutralizuje kyselinou chlorovodíkovou (1M), zriedi sa vodou (10 ml) a metylénchloridom (40 ml), a vrstvy sa oddelia. Organická fáza sa premyje solným roztokom (10 ml), vysuší pomocou bezvodého síranu sodného, koncentruje sa za zníženeho tlaku, čím získame surový produkt, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli (70 - 230 meš, 15 g), s využitím elúcie v systéme metanol/metylénchlorid (5/95). Frakcie s  $R_f = 0,30$  podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) sa spoja a koncentrujú, čím vznikne zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 190 °C

#### Príklad 72

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-(acetoxo)acetyl]-3,4-dihydro-2H-pyridín-5-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Krok 1:

Fenylmetylester 3-hydroxy-3-[4-[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 67, Krok 1, bez podstatných zmien. Zámenou N-(karbobenzyloxy)-3-piperidónu za tetrahydrotiofén-3-ón, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 137 – 139 °C.

Krok 2

Fenylmetylester 3,4-dihydro-5-[4-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]-2-fluórfenyl]-1(2H)-piperidínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 17, Krok 2, bez podstatných zmien. Zámenou fenylmetylesteru 3-hydroxy-3-[4-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (Príklad 72, krok 1) za fenylmetylester 4-hydroxy-4-[4-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]fenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 138 – 139 °C.

Krok 3:

Fenylmetylester (R)-3,4-dihydro-5-[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 17, Krok 3, bez podstatných zmien. Zámenou fenylmetylesteru 3,4-dihydro-5-[4-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]-2-fluórfenyl]-1(2H)pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 72, krok 2) za fenylmetylester 3,6-dihydro-4-[4-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, HRMS vypočítané pre  $C_{23}H_{23}N_2F_1O_5$ : 426,1591. Nájdené: 426,1594.

Krok 4:

Fenylmetylester (R)-3,4-dihydro-5-[4-[5-(metylsulfonyl)oxy]metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 17, Krok 4, bez podstatných zmien. Zámenou fenylmetylesteru (R)-3,4-dihydro-5-[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 72, krok 3) za (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 7,39, 7,27, 7,18, 5,23, 4,93, 4,47, 4,15, 3,95, 3,71, 3,11, 2,44 a 1,97  $\delta$ .

Krok 5:

Fenylmetylester (S)-(-)-5-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-3,4-dihydro-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 17, Krok 5, bez podstatných zmien. Zámenou fenylmetylesteru (R)-3,4-dihydro-5-[4-[5-[[metylsulfonyl]oxy]metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]2-fluórofenyl)-1(2H) pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 72, krok 4) za fenylmetylester (R)-(-)-3,6-dihydro-4-(4-(5-[[metylsulfonyl]oxy]metyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl)-1-(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, HRMS vypočítané pre C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 467,1856 Nájdené: 467,1862.

Krok 6:

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-(acetoxyl)-acetyl]-3,4-dihydro-2H-pyridín-5-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 70, Krok 3, bez podstatných zmien. Zámenou fenylmetylesteru (S)-(-)-5-[4-(5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluórofenyl]3,4-dihydro-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny (Príklad 72, krok 5) za 1,1-dimetyletylester (S)-(-)-5-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl)-2-fluórofenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 146-148 °C.

Príklad 73:

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-3,4-dihydro-2H-pyridín-5-yl]-3-fluórofenyl]2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Zmes (S)-N-[[2-oxo-3-(3-fluór-4-[1-[(acetoxyl)acetyl]-3,4-dihydro-2H-pyridín-5-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 72, krok 6, 238 mg) a bezvodého uhličitanu draselného (151 mg) v metanole (27 ml) sa mieša pod atmosférou N<sub>2</sub> pri laboratórnej teplote 2 hodiny, potom sa neutralizuje kyselinou chlorovodíkovou (1M) a koncentruje sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa potom zriedi metylénchloridom (100 ml), sol'ným roztokom (50 ml) a výsledný nerozpustný produkt sa oddelí filtráciou a vysuší za zníženého tlaku. Vrstvy filtrátu sa separujú, organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje sa za zníženého tlaku, čím sa získa ďalšie množstvo zlúčeniny uvedenej v nadpise, teplota topenia 171 – 173 °C.

Príklad 74:

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-formyl-4-fluór-4-piperidiny]]-3-fluórfenyl]2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Krok 1:

Fenylmetylester 4-hydroxy-4-[2-fluór-4-[[fenylmetoxy]-karbonyl]-amino]fenyl]-1-pyridínkarboxylovej kyseliny

Roztok 1-(3-fluórfenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilacyklopentánu (Príklad 20, Krok 1, 1,00g) v suchom tetrahydrofuráne (9,8 ml) pri  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  pod  $\text{N}_2$  reaguje so sek.-butyllítom (1,3 M v cyklohexáne, 3,64 ml), ktorý sa pridáva po kvapkách počas 3 minút a výsledná zmes sa mieša pri teplote  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  počas 2 hodín. Zmes potom reaguje s roztokom N-(karbobenzyloxy)-4-piperidónu (919 mg) v suchom tetrahydrofuráne (3,9 ml) pridávaného po kvapkách počas 2 minút a mieša sa pri teplote  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  2 hodiny. Zmes sa potom zahreje na  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  počas 1 hodiny a reakcia sa zastaví prídavkom nasýteného vodného chloridu amónneho (5 ml), zriedi sa vodou (20 ml), vrstvy sa oddelia, vodná fáza sa extrahuje dietyléterom (20 ml), a spojená organická fáza sa premyje sol'ným roztokom (10 ml), vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a koncentruje sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v metanole (15 ml) a reaguje s bezvodým uhličitanom draselným (544 mg, 3,94 mmol), zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 30 minút, koncentruje sa za zníženého tlaku, zriedi sa dietyléterom (30 ml), premyje vodou (20 ml) a sol'ným roztokom (10 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a koncentruje sa za zníženého tlaku, čím sa získa surový 4-(hydroxy)piperidinybenzénamín ako medziprodukt. ( $R_f = 0,25$  podľa TLC, etylacetát/hexán (50/50)). Zmes tohoto medziproduktu a N,N-dimetylanilínu (1,00 ml) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa ochladí na  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a reaguje s benzylochloformátom (0,59 ml). Výsledná zmes sa mieša pri teplote  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  počas 1 hodiny. Zmes sa potom zriedi nasýteným vodným uhličitanom draselným (5 ml), vodou (25 ml) a dietyléterom (25 ml), vrstvy sa oddelia a organická fáza sa premyje vodou (20 ml) a sol'ným roztokom (20 ml), vysuší cez bezvodý síran sodný a koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (230 - 400 meš, 150 g), s využitím gradientové elúcie v zmesi etylacetát/hexán (25/75 - 50/50) a frakcie s  $R_f = 0,47$  podľa TLC (etylacetát/hexán, 50/50) sa spoja a koncentrujú, čím vznikne zlúčenina uvedená v nadpise,

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,35, 7,00, 6,92, 5,20, 5,16, 4,10, 3,32, 2,15 a 1,79 δ.  
Vypočítané pre C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 67,77; H, 5,69; N, 5,85. Nájdené: C, 67,44; H, 5,83; N, 5,65.

Krok 2:

Fenylmetylester 4-fluór-4-[4-[[fenylmetoxy]karbonyl]amino]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny

K roztoku dietylaminosírantrifluoridu (DAST, 0,65 ml) v suchom metylénchloride (49 ml) pri teplote -78 °C pod N<sub>2</sub> sa pridá roztok fenylmetylesteru 4-hydroxy-4-[4-[[fenylmetoxy]karbonyl]amino]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (príklad 74, krok 1, 2,25 g) v suchom metylénchloride (47 ml) počas 2 minút. Výsledná zmes sa mieša pri teplote -78 °C 1 hodinu a pri laboratórnej teplote 30 minút a potom sa upraví na pH 8 nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným (50 ml), zriedi sa vodou (50 ml), a vrstvy sa oddelia. Organická fáza sa premyje vodou (25 ml) a soľným roztokom (25 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného, koncentruje sa za zníženého tlaku a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (230 - 400 meš, 150 g), s využitím elúcie vo zmesi metanol/metylénchlorid (0,5/99,5). Frakcie s R<sub>f</sub> = 0,27 podľa TLC (etylacetát/hexán, 25/75) sa spoja a koncentrujú, aby sa získala zlúčenina uvedená v nadpise (znečistená približne 15 % vedľajších produktov). Analytická vzorka sa pripraví radiálnou chromatografiou (1000 μ silikagel rotor, etylacetát/hexán (20/80) eluent), teplota topenia 116 -118 °C.

Krok 3:

Fenylmetylester (R)-4-fluór-4-[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny

Roztok fenylmetylesteru 4-fluór-4-[4-[[fenylmetoxy]karbonyl]amino]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (príklad 74, krok 2, 2,03 g, znečistený vedľajšími produktmi) v suchom tetrahydrofuráne (21 ml) pri -78 °C pod N<sub>2</sub> reaguje s n-butyllítium (2,80 ml, 1,6 M v hexáne) pridávaným po kvapkách počas 5 minút. Výsledná zmes sa mieša pri -78 °C 1,25 hodiny a potom reaguje s (R)-(-)-glycidylbutyrátom (0,63 ml) pridávaným po kvapkách. Výsledný roztok sa mieša pri -78 °C 1 hodinu, zahreje sa na laboratórnu teplotu a mieša sa ďalších 20 hodín, po ktorých sa reakcia zastaví prídavkom nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho (10 ml), zriedi sa vodou (10

ml), a vrstvy sa oddelia. Organická fáza sa premyje soľným roztokom (10 ml), vysuší cez bezvodý síran horečnatý a koncentruje sa za zníženého tlaku, aby sa získal surový produkt, ktorý sa chromatografuje na silikagéli (230 - 400 meš, 250 g), s využitím elúcie vo zmesi metanol/metylénchlorid (3/97). Spojením a koncentrovaním frakcií s  $R_f = 0,51$  podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) a prečistením chromatografiou na silikagéli (230 - 400 meš, 100 g, metanol/metylénchlorid (4/96) eluent) získame zlúčeninu uvedenú v nadpise (kontaminovanú vedľajšími produktami z pôvodného materiálu). Analytická vzorka sa pripraví radiálnou chromatografiou (2000 $\mu$  silikagélu rotor, etylacetát/hexán (60/40) eluent),  
NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7,45, 7,34, 7,18, 5,16, 4,74, 4,17, 3,97, 3,72, 3,22, 2,25 a 1,90  $\delta$ .

HRMS vypočítané pre  $C_{23}H_{24}F_2N_2O_5$ : 446,1653. Nájdené: 446,1660.

Krok 4:

Fenylmetylester (R)-4-fluór-4-[4-[5-[[metylsulfonyl]oxy]metyl]-2-oxo-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny

Roztok fenylmetylesteru (R)-4-fluór-4-[4-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (príklad 74, krok 3, 0,17 g) a trietylamínu (0,080 ml) v suchom metylénchloride (2 ml) pri teplote 0° C pod  $N_2$  reaguje s metánsulfonylchloridom (0,031 ml), ktorý je pridávaný po kvapkách. Výsledná zmes sa mieša pri 0 °C počas 12 hodín pri laboratórnej teplote 1,5 hodiny, zriedi sa metylénchloridom (10 ml), premyje vodou (5 ml), nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným (5 ml) a soľným roztokom (5 ml), vysuší cez bezvodý síran sodný a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise,

HRMS vypočítané pre  $C_{24}H_{26}F_2N_2O_7S+H_1$ : 525,1507. Nájdené: 525,1522.

Krok 5:

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-fluór-4-piperidiny)]-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamid

Zmes fenylmetylesteru (R)-4-fluór-4-[4-[5-[[metylsulfonyl]oxy]metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (príklad 74, krok 4, 0,190 g) a koncentrovaného vodného roztoku hydroxidu amónneho (2 ml) v izopropanole (1 ml) a acetonitrile (2 ml) sa umiestni do zapečatenej trubice, ponorenej do olejového kúpeľa udržiavaného pri teplote 95 °C počas 18

hodín. Zmes sa potom zriedi metylénchloridom (20 ml), premyje vodou (10 ml) a soľným roztokom (10 ml), vysuší cez bezvodý síran sodný a koncentruje za zníženého tlaku, čím vznikne surový 5-aminometyl-2-oxazolidinón ako medziprodukt ( $R_f = 0,13$  podľa TLC, metanol/chloroform, 5/95). Roztok tohoto medziproduktu a pyridínu (0,088 ml) v suchom metylénchloride (3,6 ml) pod  $N_2$  reaguje s anhydridom kyseliny octovej (0,051 ml), a výsledný roztok sa mieša pri laboratórnej teplote 18 hodín. Zmes sa potom zriedi metylénchloridom (10 ml), premyje vodou (5 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (5 ml) a soľným roztokom (5 ml), vysuší sa cez bezvodý síran sodný a koncentruje za zníženého tlaku, čím vznikne surový acetamid ako medziprodukt. Ten sa potom spojí s približne 1,5 g surového produktu z predchádzajúcej reakcie a chromatografuje sa na silikagéli (230 - 400 meš, 150 g), s využitím gradientovej elúcie v zmesi metanol/metylénchlorid (1/99 - 2/98). Spojením a koncentrovaním frakcií s  $R_f = 0,18$  podľa TLC (metanol/chloroform, 5/95) získame 0,80 g (približne 70 % z mezylátu) produktu (kontaminovaného vedľajšími produktmi) vo forme amorfnej bielej tuhej látky, ktorá sa ďalej čistí. Zmes tohoto medziproduktu (0,75 g) a 20 % hydroxidu paládnateho na aktívnom uhlí (200 mg) v metanole (30 ml) sa mieša v Parrovej aparatúre pod vodíkovou atmosférou pri 275,60 kPa počas 1 hodiny, katalyzátor sa odstráni filtráciou cez celit a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (230 - 400 meš, 45 g), s využitím gradientovej elúcie v zmesi trietylamín/metanol/metylénchlorid (1/9/90 - 1/4/95), frakcie s  $R_f = 0,19$  podľa TLC (trietylamín/metanol/chloroform, 1/9/90) sa spoja a koncentrujú, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 163 - 165 °C.

Krok 6:

(S)-(-)-N-[3[4-[1-formyl-4-fluóro-4-piperidiny]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Zmes (S)-3-N-[2-oxo-3-[4-(4-fluór-4-piperidiny)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (príklad 74, krok 5, 205 mg), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydrochloridu (145 mg) a kyseliny mravčej (28  $\mu$ l) v suchom tetrahydrofuráne (11,6 ml) sa zriedi vodou, v ktorej sa rozpustia všetky reaktanty a mieša sa pri laboratórnej teplote počas 6 hodín. Reakčná zmes sa potom zriedi metylénchloridom (30 ml), premyje vodou (20 ml) a soľným roztokom (20 ml), vysuší cez bezvodý síran sodný a koncentruje za zníženého tlaku, zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (230 - 400 meš, 40 g), s

využitím gradientovej elúcie v zmesi metanol/metylénchlorid (3/97 - 5/95). Frakcie s  $R_f = 0,40$  podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) sa spoja a koncentrujú a zvyšok sa rekryštalizuje zo zmesi chloroform/dietyléter, čím vznikne zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 180 –181 °C, (rozklad).

#### Príklad 75

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxyl)acetyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepín-5-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

#### Krok 1:

1,1-Dimetyletyl ester 2,3,4,7-tetrahydro-5-[[trifluórmetyl]sulfonyl]oxy]-1H-azepín-1-karboxylovej kyseliny a 1,1-dimetyletyl ester 2,3,6,7-tetrahydro-5-[[trifluórmetyl]sulfonyl]oxy]-1H-azepín-1-karboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 20, krok 2, bez podstatných zmien. Zámenou 1-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)-1,2,3,5,6,7-hexahydroazepín-4-ónu za 1-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)-4-piperidón a izoláciou regioizomérov chromatografiou na silikagéli (230 - 400 meš, etylacetát/hexán (5/95) eluent), získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,

(a) NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 5,87, 3,95, 3,55, 2,57, 1,95 a 1,46  $\delta$  a

(b) NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 5,90, 3,54, 2,69, 2,35 a 1,47  $\delta$ .

#### Krok 2:

1,1-Dimetyletylester (S)-5-[4-[5[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepínkarboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v príklade 38, Krok I, bez podstatných zmien. Zámenou 1,1-dimetyletylesteru 2,3,4,7-tetrahydro-5-[[trifluórometyl]sulfonyl]oxy]-1(1H)azepínkarboxylovej kyseliny (príklad 75, krok 1(A)) za 1,1-dimetyletylester 3,6-dihydro-4-[[trifluórmetyl]sulfonyl]oxy]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,31, 7,12 - 6,95, 5,84, 4,76, 4,00, 3,98, 3,76, 3,61, 3,58, 2,51, 1,97, 1,85 a 1,42.



Krok 3:

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepín-5-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 70, Krok 3, bez podstatných zmien. Zámenou 1,1-dimetyletylesteru (S)-5-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepín-1-karboxylovej kyseliny (príklad 75, krok 2) za 1,1-dimetyletylester (S)-(-)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-5,6-dihydro-1(2H)-piridínkarboxylovej kyseliny, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, HRMS vypočítané pre  $C_{22}H_{26}F_1N_3O_6$ : 448,1884. Nájdené: 448,1888.

Príklad 76

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepín-5-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 71, bez podstatných zmien. Zámenou (S)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepín-5-yl]-fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (príklad 75, krok 3) za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridín-3-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamid, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, NMR (CDC<sub>3</sub>, 400 MHz, zmes rotamérov) 7,41, 7,09 - 7,18, 6,07, 6,00, 5,87, 4,78, 4,25, 4,21, 4,05, 3,92, 3,87, 3,78, 3,67, 3,51, 2,63, 2,03 a 1,97  $\delta$  a HRMS vypočítané pre  $C_{20}H_{24}F_1N_3O_5$ : 405,1700. Nájdené: 405,1694.

Príklad 77

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-(acetoxy)acetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepín-4-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Krok 1:

1,1-Dimetyletyl ester (S)-4-[4-[5[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepín-1-karboxylovej kyseliny

Postup je rovnaký ako v Príklade 38, Krok 1, bez podstatných zmien. Zámenou 1,1-dimetyletylesteru 2,3,6,7-tetrahydro-4-[[trifluórometyl]-sulfonyloxy]-1(1H)-azepínkarboxylovej kyseliny (príklad 75, krok 1(B)) za 1,1-dimetyletylester 3,6-dihydro-4-[[trifluórometyl]sulfonyloxy]-1(2H)-pyridínkarboxylovej kyseliny, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 164 –165 °C.

Krok 2:

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-(acetoxyl)acetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepín-4-yl]fenyl-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 70, Krok 3, bez podstatných zmien. Zámenou 1,1-dimetyletylesteru (S)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepín-1-karboxylovej kyseliny (príklad 77, krok 1) za 1,1-dimetyletylester (S)-(-)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-5,6-dihydro-1(2H)-piridínkarboxylovej kyseliny, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, zmes rotamérov) 7,39, 7,15, 6,22, 5,90, 4,79, 4,04, 3,80 - 3,50, 2,70, 2,50, 2,19 a 2,02 δ.

Vypočítané pre C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C, 59,05; H, 5,86; N, 9,39. Nájdene: C, 58,70; H, 5,80; N, 9,43.

Príklad 78:

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 71, bez podstatných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-(acetoxyl)acetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepín-4-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (príklad 77, krok 2) za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluóro-4-[1-(acetoxyl)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridín-3-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid, získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,

NMR (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz zmes rotamérov) 7,41, 7,13, 6,08, 5,90, 4,78, 4,22, 4,04, 3,85 - 3,59, 3,51 - 3,41, 2,70, 2,52 a 2,02 δ.

Vypočítané pre C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 59,25; H, 5,97; N,10,36. Nájdene: C, 58,91; H, 6,04; N, 10,19.

Príklad 79:

(5S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-hexahydro-1H-azepín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid (ako zmes diastereoizomérov)

Postup je rovnaký ako v Príklade 48, bez podstatných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepín-5-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (príklad 76, krok 3) za (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid a prečistením produktu chromatografiou na silikagéli (70 - 230 meš, metanol/metylénchlorid (7,5/92,5) eluent), získame zlúčeninu uvedenú v nadpise,

HRMS vypočítané pre  $C_{20}H_{26}F_1N_3O_5 + H_1$ : 408,1935. Nájdené: 408,1928.

Príklad 80:

(S)-(-)-N-[[3-[3-fluór-4-(3,4-dihydro-2H-pyrán-6-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Krok 1:

Roztok 3,4-dihydro-2H-dihydropyránu (2,000 g, 23,8 mmol) a N,N,N',N'-tetrametyletyléndiamínu (0,50 ml, 3,09 mmol) pod dusíkovou atmosférou sa ochladí na 0° C a reaguje s n-butyllítom ( 19,30 ml 1,6M roztoku v hexáne, 30,94 mmol). Zmes sa cez noc zahreje na laboratórnu teplotu. Výsledná zmes sa ochladí na -78 °C, pridá sa suchý tetrahydrofurán (20 ml), a potom sa pridá tributylínchlorid (6,40 ml, 23,8 mmol). Zmes sa mieša pri -78 °C 1 hodinu a potom sa na 2 hodiny zahreje na laboratórnu teplotu . Reakčná zmes sa zriedi dietyléterom (50 ml), premiestni sa do oddelenej nálevky a premyje 5 % vodným hydroxidom amónnym a sol'ným roztokom. Organická vrstva sa vysuší, filtruje a koncentruje, aby sa získal surový produkt. Destiláciou zbytku za zníženeho tlaku získame 1,80 g (47 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise s čistotou 55 %.

Krok 2:

(S)-(-)-N-[[3-[3-fluór-4-(3,4-dihydro-2H-pyrán-6-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Roztok (S)-N-[[3-[3-fluóro-4-jódofenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]-acetamidu (0,200 g, 0,53 mmol) v 1-metyl-2-pyrolidinóne (5 ml) pod dusíkovou atmosférou reaguje s Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,018 g, 0,02 mmol) a tri(2-furyl)fosfínom (0,009 g, 0,04 mmol). Po 10 minútovom miešaní reakčnej zmesi pri laboratórnej teplote, zmes reaguje s 6-(tributylstannyl)-3,4-dihydro-2H-dihydropyránom (0,538 g, 55 % čistota 0,80 mmol). Atmosféra sa tri razy vyčerpá a znovu naplní dusíkom, zmes sa zohreje na 90 °C na dobu 24 h. Potom sa reakčná zmes ochladí na laboratórnu teplotu a vyleje do etylacetátu. Vzniknutá zrazenina sa odstráni filtráciou cez celit. Filtrát sa premiestni do oddeleného lievika, premyje sa vodou a soľným roztokom, vysuší sa pomocou síranu sodného, filtruje a koncentruje vo vákuu. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli, s využitím elúcie v zmesi hexán, 20 % acetón/hexán, a 5 % metanol/dichlórmetán. Vhodné frakcie sa spoja a koncentrujú vo vákuu, aby sa získalo 0,196 g materiálu, ktorý obsahuje malé množstvo 1-metyl-2-pyrolidinónu. Rekryštalizáciou vzniká 0,128 g (68 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise, teplota topenia 161-163 °C; MS(EI); m/z 334.

Príklad 81:

(S)-(-)-N-[[3-[3-fluór-4-(1-(karbobenzyloxy)-3-azetidiny]-fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid

Krok I:

3-(4-amino-2-fluórfenyl)-3-hydroxy-1-(1,1-difenylmetyl)azetidín

Sek.-butyllítium (22,5 ml 1,3M roztoku v cyklohexánu, 29,5 mmol) sa pridá po kvapkách k roztoku 1-(3-fluórofenyl)2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilacyklopentánu (Príklad 20, krok 1) (6,0 g, 23,7 mmol) pri -78 °C pod dusíkovou atmosférou v suchom THF (75 ml). Po 2 hodinách sa pridá po kvapkách roztok 1-(1,1-difenylmetyl)azetidín-3-ónu (5,6 g, 23,6 mmol) v suchom THF (60 ml) a pokračuje sa v miešaní pri teplote -78 °C 2 hodiny a potom sa chladiaci kúpeľ odstráni. Po dosiahnutí laboratórnej teploty sa pridá roztok nasýteného chloridu amónneho (75 ml) a pridá sa voda (200 ml). Zmes sa extrahuje éterom (500 ml), premyje soľným roztokom (100 ml), vysuší cez síran horečnatý, filtruje a nechá sa odpariť. Zvyšok sa rozpustí v metanole (150 ml), pridá sa bezvodý uhličitan draselný (6,0 g, 43,5 mmol), a mieša sa cez noc.

Suspenszia sa filtruje a filtrát sa nechá odpariť. Zvyšok sa rozdelí do éteru (500 ml) a vody (200 ml). Voda sa extrahuje prídavkom éteru (200 ml) a spojené extrakty éteru sa premyjú sol'ným roztokom ( 100 ml), vysušia cez síran horečnatý, filtrujú a nechajú sa odpariť, čím vzniká oranžová pena. Výsledkom prečistenia chromatografiou na silikagéli (150 g, 40-60  $\mu\text{m}$ ) s využitím elúcie v zmesi 25-50% etylacetát/hexán je zlúčenina uvedená v nadpise ve forme bledožltej peny.

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,62, 3,53, 3,78, 4,41, 6,36, 6,41, 7,03, 7,14 -7,30, 7,39-7,47.

Krok 2:

3-(N-karbobenzyloxy-3-fluóranilín-4-yl)-3-hydroxy-1-(1,1-difenylmetyl)-azetidín

K roztoku 3-(4-amino-2-fluórfenyl)-3-hydroxy-1-(1,1difenylmetyl)-azetidínu (Príklad 81, krok I, 5,10 g, 14,7 mmol) v acetóne (75 ml) sa pridá roztok hydrogénuhličitanu sodného (2,52 g, 30,0 mmol) vo vode (40 ml), čo vytvorí krémovitú suspenziu. Pridá sa benzylochloformát (2,57 g, 15,1 mmol) a mieša sa cez noc. Suspenszia sa odfiltruje a acetón sa odparí. Zvyšok sa rozdelí do etylacetátu (200 ml) a vody (50 ml). Organická vrstva sa premyje sol'ným roztokom (50 ml), vysuší cez síran horečnatý, filtruje a nechá sa odpariť, čím vznikne jantárovo žltá pena. Chromatografiou na silikagéli (150 g, 40-60  $\mu\text{m}$ ) s využitím elúcie v zmesi 1-2 % metanol-metylénchlorid dostaneme zlúčeninu uvedenú v nadpise vo forme smotanovo zafarbenej peny.

HRMS; namerané 483,2087, teoreticky 483,2084.

Krok 3:

N-karbobenzyloxy-3-(N-karbobenzyloxy-3-fluóranilín-4-yl)-3-hydroxy-azetidín

Benzylochloformát (3,8 ml, 26,6 mmol) sa pridá do roztoku 3-(N-karbobenzyloxy-3-fluóranilín-4-yl)-3-hydroxy-1-(1,1-difenylmetyl)azetidínu (Príklad 81, krok 2, 1,60 g, 3,32 mmol) v benzéne (30 ml) a potom sa zohrieva pri refluxe pod dusíkom 2 hodiny. Benzén sa odparí a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli (150 g, 40 - 60  $\mu\text{m}$ ) s využitím elúcie v zmesi 20-60 % etylacetát-hexán. Zlúčeninu uvedenú v nadpise získame vo forme bielej peny.

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,32, 4,19, 4,42, 5,08, 5,17, 6,98, 7,11, 7,19, 7,24-7,43.

Krok 4:

N-karbobenzyloxy-3-(N-karbobenzyloxy-3-fluóranilín-4-yl)azetidín

Trietylsilán (30 ml) a kyselina trifluóroctová (12 ml) sa pridajú k roztoku N-karbobenzyloxy-3-(N-karbobenzyloxy-3-fluóranilín-4-yl)-3-hydroxyazetidínu (Príklad 81, krok 3, 4,3 g, 9,55 mmol) v metylénchloride (40 ml) a zmes sa mieša 2 dni. Odstránením rozpúšťadiel pri 45° C/0,75 mm získame jantárovo žltý olej. Chromatografiou na silikagéli (150 g, 40-60 µm) s využitím elúcie v zmesi 1-3 % metanol/chloroform získame zlúčeninu uvedenú v nadpise vo forme tuhej látky, teplota topenia 95 °C.

Krok 5:

(R)-(-)-N-karbobenzyloxy-3-[2-fluór-4-[5-hydroxymetyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]azetidín

n-Butyllítium (5,25 ml 1,6 M roztok v hexáne, 8,40 mmol) sa pridá po kvapkách k roztoku N-karbobenzyloxy-3-(N-karbobenzyloxy-3-fluóranilín-4-yl)azetidínu (Príklad 81, krok 4, 3,63 g, 8,36 mmol) pri -78 °C pod dusíkovou atmosférou v suchom THF (30 ml), a potom sa mieša 2 hodiny. Pridá sa roztok R-glycidylbutyrátu (1,21 g, 8,40 mmol) v suchom THF (3,0 ml) a chladiaci kúpeľ sa odstráni za 15 min. Po 18 hodinách sa rozpúšťadlo odstráni a zvyšok sa rozdelí do etylacetátu (150 ml) a roztoku nasýteného chloridu amónneho (50 ml). Organická vrstva sa premyje vodou (50 ml) a sol'ným roztokom (50 ml), vysuší cez síran horečnatý, filtruje a nechá sa odpariť, čím vznikne jantárovo žltý olej. Chromatografiou na silikagéli (150 g 40-60 µm) s využitím elúcie v zmesi 2-5 % metanol/chloroform získame zlúčeninu uvedenú v nadpise vo forme lepkavej peny.

FAB-HRMS: teoreticky 401,1513 (M+1); namerané 401,1521.

Krok 6:

(R)-(-)-N-karbobenzyloxy-3-[2-fluór-4-[5-[(3-nitrofenylsulfonyl)-oxy]-metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]azetidín

3-Nitrobenzénsulfonylchlorid (1,70 g, 7,67 mmol) sa pridá k ľadom chladenému roztoku (R)-(-)-N-karbobenzyloxy-3-[2-fluór-4-[5-hydroxymetyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]azetidínu (Príklad 81, krok 5, 2,79 g, 6,97 mmol) a trietylamínu (1,41 g, 14,0 mmol) v metylénchloride (40 ml). Po 16 hodinách sa pridá voda (50 ml) a metylénchlorid (100 ml). Organická vrstva sa premyje

sol'ným roztokom (50 ml), vysuší cez síran horečnatý, filtruje a nechá sa odpariť. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli (150 g, 40-60 µm) s využitím elúcie v systéme 25-100 % etylacetát-hexán, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise ve forme lepkavej peny.

FAB-HRMS: teoreticky 586,1290 (M+1); namerané 586,1295.

Krok 7:

(S)-(-)-N-karbobenzyloxy-3-[2-fluóro-4-[5-azidometyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]azetidín

Zmes azidu sodného (1,44 g, 22,1 mmol) a (R)-(-)-Nkarbobenzyloxy-3-[2-fluóro-4-[5-[[3-nitrofenylsulfonyl]oxy]-metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]azetidínu (Príklad 81, krok 6, 2,60 g, 4,44 mmol) v DMF (30 ml) sa mieša 16 hodín, a potom sa filtruje. Rozpúšťadlo sa odstráni pri 38 °C/0,75 mm Hg a zvyšok sa extrahuje etylacetátom (100 ml) a premyje sa vodou (3 x 50 ml) a sol'ným roztokom (50 ml). Po vysušení síranom horečnatým, filtráciou a odparení dostaneme žltý olej. Chromatografiou na silikagéli (150 g, 40-60 µm) s využitím elúcie v zmesi 1-3 % metanol/metylénchlorid dostaneme zlúčeninu uvedenú v nadpise vo forme bledo žltej peny.

FAB-HRMS; teoreticky 426,1577 (M+1); namerané 426,1580.

Krok 8:

(S)-(-)-N-karbobenzyloxy-3-[2-fluóro-4-[5-aminometyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]azetidín

K miešanému roztoku (S)-(-)-N-karbobenzyloxy-3-[2-fluóro-4-[5-azidometyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]azetidínu (Príklad 81, krok 7, 1,63 g, 3,84 mmol) v suchém THF (20 ml) sa pridá trifenyfosfín (1,11 g, 4,23 mmol). Po 3 hodinách sa pridá voda (0,69 ml, 38,4 mmol) a reakčná zmes sa mieša 2 dni počas ktorých sa rozpúšťadlo odparuje. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (150 g, 40-60 µm) s využitím elúcie v zmesi 5-10 % metanol-chloroform. Zlúčenina uvedená v nadpise sa izoluje vo forme mazľavého bezfarebného oleja.

FAB-HRMS; teoreticky 400,1672 (M+1); namerané 400,1676.

Krok 9:

(S)-(-)-N-[[3-[3-fluór-4-(1-(karbobenzyloxy)-3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Pyridín (1,0 ml), acetanhydrid (1,0 ml) a niekoľko kryštáľkov 4-dimethylaminopyridínu sa pridá k miešajúcemu roztoku (S)-(-)-N-karbobenzyloxy-3-[2-fluóro-4-[5-aminometyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]azetidínu (Príklad 81, krok 8, 1,42 g, 3,56 mmol) v metylénchloridu (30 ml) a potom sa zmes mieša 1 hodinu. Rozpúšťadlo sa odstráni pri 38 °C/0,75 mmHg a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli (50 g, 40-60 µm) s využitím elúcie v zmesi 1-2 % metanol/chloroform. Zlúčenina uvedená v nadpise sa izoluje ve forme bielej peny.

FAB-HRMS: teoreticky 442,1778 (M+1); namerané 442,1777:

Príklad 82:

(S)-(-)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamid

Roztok (S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(karbobenzyloxy)-3-azetidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 81, krok 9, 1,44 g, 3,26 mmol) v etylacetáte (25 ml) a čistom etanole (50 ml) sa pridá do 10 % Pd/C (1,0 g) a hydrogenuje sa pri 206,70 kPa 7 hodín. Filtráciou a odparením dostaneme zlúčeninu uvedenú v nadpise vo forme bielej sklovitej tuhej látky.

FAB-HRMS: teoreticky 308,1410 (M+1); namerané 308,1408.

Príklad 83:

(S)-(-)-N-[[3-[3-fluór-4-(1-(karbobenzyloxy)-3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamín

Trietylamín (150 µl, 1,08 mmol) a metylchloroformát (65 µl, 0,84 mmol) sa pridá k chloroformovej (5 ml) suspenzii (S)-N-[[3-[3-fluóro-4-[3-azetidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 82, 153 mg, 0,50 mmol) a mieša sa cez noc. Potom sa pridá ďalší chloroform (25 ml) a roztok sa premyje vodou (15 ml) a soľným roztokom (15 ml). Vysuší sa cez síran horečnatý. Filtráciou a odparením sa získa pena. Chromatografiou na silikagéli (50 g, 40-60 µm) s využitím elúcie v zmesi 1-3 % metanol-chloroform dostaneme zlúčeninu uvedenú v nadpise vo forme bielej tuhej látky.



FAB-HRMS; teoreticky 366,1465 (M+1); namerané 366,1468.

Príklad 84:

(S)-(-)-N-[[3-[3-fluóro-4-(1-(formyl)-3-azetidiny])fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

N-formylbenzotriazol ( 115 mg, 0,78 mmol) sa pridá k miešanej suspenzii (S)-N-[[3-[3-fluóro-4-[3-azetidiny])fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (Príklad 82, 153 mg, 0,50 mmol) v THF (5 ml) a mieša sa cez noc. Rozpúšťadlo sa odstráni a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli (50 g, 40-60  $\mu$ m) s využitím elúcie v zmesi 2-5 % metanol/chloroform, aby sa získala zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej peny.

FAB-HRMS: teoreticky 336,1356 (M+1); namerané 336,1357.

Príklad 85:

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-Oxo-2-tiazolinyl)-4-piperidiny])3-fluórofenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Zmes (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)-3-fluórofenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (príklad 20, 310 mg), metyltiokyanátacetátu (121 mg, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*1972, 45(5), 1507) a ľadovej kyseliny octovej (55 mg) v čistom etanole (5 ml) sa podrobí refluxu pod N<sub>2</sub> počas 4 hodín a potom ochladí na laboratórnu teplotu, zriedi sa metylénchloridom (45 ml), premyje vodou (2 x 15 ml) a solným roztokom (20 ml), vysuší cez bezvodý síran sodný a koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli (230 - 400 meš, 45 g), s využitím elúcie v zmesi metanol/metylénchlorid (4/96), a frakcie s R<sub>f</sub> = 0,47 podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) sa spoja a koncentrujú, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise, teplota topenia 222 – 224 °C (rozklad).

Príklad 86:

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-Oxo-2-tiazolinyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-5-yl]-3-fluórofenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v príklade 85, bez podstatných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]-metyl]acetamidu (Príklad 38) za (S)-(-) N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)]-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 209 – 211 °C (rozklad).

Príklad 87:

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-Metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)]-4-piperidiny]]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Krok 1:

2-bróm-5-metyl-1,3,4-tiadiazol

Za intenzívneho miešania sa k roztoku vodnej bromovodíkovej kyseliny (48 %, 40 ml) obsahujúcej stopové množstvo medeného prášku pri -10 °C pridáva zmes 2-amino-5-metyl-1,3,4-tiadiazolu (2,88 g) a dusičnanu sodného (7,76 g) počas 45 minút. Výsledná zmes sa mieša pri -10 °C počas 1,5 hodiny a pri laboratórnej teplote znova 1,5 hodiny, potom sa ochladí v ľadovom kúpeli, neutralizuje sa vodným hydroxidom sodným (50 %), a riedi sa nasýteným vodným hydrogénsulfidom sodným pokiaľ zmes neprestane farbiť draslík jodidoškrobový testovací papierik do modra a prefiltruje sa, aby sa odstránil nerozpustný materiál (premývanie horúcou vodou). Filtrát sa extrahuje metylénchloridom (4 x 100 ml) a spojená organická fáza sa vysuší cez bezvodý síran sodný a koncentruje za zníženého tlaku, čím vznikne surový produkt, ktorý sa potom prečistí chromatografiou na silikagéli (70 - 230 meš, 75 g), s využitím elúcie v zmesi etylacetát/hexán (50/50). Spojením a koncentrovaním frakcií s  $R_f = 0,78$  podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) získame zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 107 – 108 °C.

Krok 2:

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-Metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Zmes (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl-metyl]acetamidu (príklad 20 , 550 mg), 2-brómo-5-metyl-1,3,4-tiadiazolu (príklad 87, krok 1, 323 mg) a hydrogénfosfátu draselného (571 mg) v dimetylsulfoxide (16 ml) sa mieša pod N<sub>2</sub> pri 100 °C 2 hodiny, ochladí sa na laboratórnu teplotu, zriedi sa vodou (20 ml) a extrahuje metylénchloridom (3 x 20 ml). Spojená organická fáza sa premyje vodou (20 ml) a sol'ným roztokom (10 ml), vysuší cez bezvodý síran sodný a koncentruje, aby sa získal surový produkt ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli (230 - 400 meš, 45 g), s využitím gradientové elúcie v zmesi metanol/metylénchlorid (2/98 - 3/97). Spojením a koncentrovaním frakcií s R<sub>f</sub> = 0,44 podľa TLC (metanol/chloroform, 10/90) dostaneme zlúčeninu uvedenú v nadpise, teplota topenia 193 –195 °C.

Príklad 88:

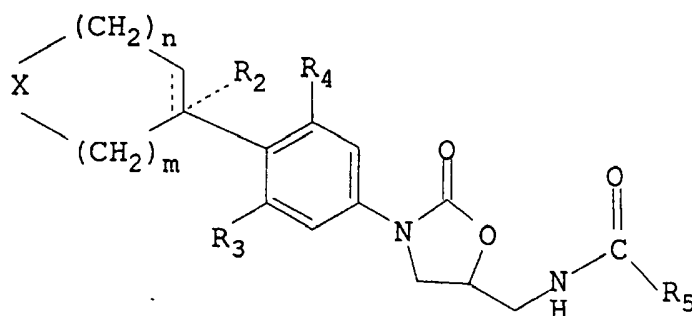
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-Metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-5-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

Postup je rovnaký ako v Príklade 87, Krok 2, bez podstatných zmien. Zámenou (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamidu (príklad 38) za (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny)-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]metyl] acetamid získame zlúčeninu uvedenú v nadpise.

Teplota topenia 229 – 231 °C (rozklad).

## PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Zlúčenina vzorca I



alebo jej farmaceuticky výhodné soli, kde X je

- NR<sub>1</sub>,
- S(O)<sub>g</sub> alebo
- O;

R<sub>1</sub> je

- H,
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, prípadne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami OH, CN alebo halogénom,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-aryl,
- COR<sub>1-1</sub>,
- COOR<sub>1-2</sub>,
- CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-COR,
- SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl,
- SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-aryl alebo
- (CO)<sub>i</sub>-Het;

R<sub>1-1</sub> je

- H,
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, prípadne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami OH, CN alebo halogénom
- (CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-aryl alebo
- (CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-OR<sub>1-3</sub>;

R<sub>1-2</sub> je

- a) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, prípadne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami OH, CN alebo halogénom,
- b) -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-aryl alebo
- c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-OR<sub>1-3</sub>;

R<sub>1-3</sub> je

- a) H,
- b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl
- c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-aryl alebo
- d) -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl);

R<sub>2</sub> je

- a) H,
- b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,
- c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-aryl alebo
- d) halogén;

R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> sú rovnaké alebo rôzne a sú

- a) H alebo
- b) halogén,

R<sub>5</sub> je

- a) H,
- b) C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, prípadne substituovaný raz alebo viacej halogénom,
- c) C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cykloalkyl,
- d) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy;

g je 0, 1 alebo 2;

h je 1, 2, 3 alebo 4;

i je 0 alebo 1;

m je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;

n je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;

a za predpokladu, že m a n vzaté spolu sú 1, 2, 3, 4 alebo 5.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R<sub>1</sub> je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z H, fluóretyl, kyanometyl, metylsulfonyl, formyl, hydroxyacetyl, acetyl, metoxyacetyl, benzyloxyacetyl, acetoxyacetyl, dichlóracetyl, metoxykarbonyl, terc.-

butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 3-hydroxypropionyl, 3-metoxypropionyl, 4-oxopentanoyl, 2-indolkarbonyl, 5-izooxazolkarbonyl, 5-nitro-2-tiazoyl, 4-oxo-2-tiazolinyl alebo 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl.

3 Zlúčenina podľa nároku 1, kde  $R_2$  je H, F alebo  $CH_3$

4. Zlúčenina podľa nároku 1, kde  $R_3$  a  $R_4$  sú rovnaké alebo rôzne a sú to H alebo F.

5. Zlúčenina podľa nároku 1, kde  $R_5$  je metyl alebo metyl substituovaný jedným alebo viacerými F alebo Cl.

6. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 1 a n je 0.

7. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m a n spolu sú 2

8. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m a n spolu sú 3

9. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m a n spolu sú 4

10. Zlúčenina podľa nároku 1 ktorá je opticky čistým enantiomérom a má S-konfiguráciu na C5 oxazolidinónového kruhu.

11. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorá je.

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(karbobenzyloxy)-(3-metyl)-3-azetidiny]-feny]-2-oxo-5-oxazolidiny]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[3-metyl-3-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(karbobenzyloxy)-3-(3-metyl)azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(metoxyacetyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(dichlóroacetyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(3-metoxypionyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(3-hydroxypionyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(4-oxopentanoyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-acetyl-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(2-fluóretyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(kyanometyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(5-nitro-2-tiazolyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(metánsulfonyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(benzyloxyacetyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(hydroxyacetyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(karbobenzyloxy)-3-azetidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid;

(S)-N-([3-[3-fluór-4-[3-azetidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(karboxymetyl)-3-azetidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(formyl)-3-azetidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid;

(5S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(hydroxyacetyl)-3-pyrolidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid;

(5S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(formyl)-3-pyrolidiny]]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid;

metyléster (5S)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidiny]]-2-fluórfenyl]-1-pyrolidínkarboxylovej kyseliny;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-(3, 4-dihydro-2H-pyrán-6-yl)]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[3-fluór-4-(dihydrotién-3-yl)]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid;

(5S)-N-[[3-[3-fluór-4-(2,5-dihydro-1-oxido-3-tienyl)]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid;

(5S)-N-[[3-[3-fluór-4-(4,5-dihydro-1-oxido-3-tienyl)]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]metyl]acetamid;



(S)-N-( [3-[3-fluór-4-(2, 5-dihydro-1,1-dioxido-3-tienyl)-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl)acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-(4, 5-dihydro-1,1-dioxido-3-tienyl)-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid.

fenylmetyl ester (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamín)metyl]2-oxo-3-oxazolidinyl]-fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)pyridínkarboxylovej kyseliny;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidiny]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-(4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-4-piperidiny]fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidiny]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-4-piperidiny]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidiny]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-4-piperidiny]-3,5-difluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidiny]-3,5-difluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-(4-[1-(indol-2-karbonyl)-4-piperidiny]3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-(4-[1-(izoxazol-5-karbonyl)-4-piperidiny]3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(metylsulfonyl)-4-piperidiny]3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

metylester (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(kyanometyl)-4-piperidiny]l]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(2-fluórfenyl)-4-piperidiny]l]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-4-piperidiny]l]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

1,1-dimetyletyl ester (S)-(-)-4-[4-[5-[[2, 2-dichlóroacetyl]amino]metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny;

(S)-(-)-2,2-dichlóro-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-(4-piperidiny]fenyl]-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-2,2-dichlóro-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxyl)acetyl]-4-piperidiny]fenyl]-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-2,2-dichlóro-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidiny]fenyl]-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxyl)acetyl]-4-piperidiny]fenyl]-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[tetrahydro-2H-pyrán-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid S,S-dioxid

(S)-(-)-N-[[3-[3-fluór-4-(tetrahydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S,S-dioxid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[tetrahydro-2H-pyrán-4-yl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S,S dioxid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S oxid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S oxid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(tetrahydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S,S dioxid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(1-(4-oxo-2-tiazoliny)-4-piperidiny)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-metyl-l, 3,4-tiadiazol-2-yl)-4-piperidiny]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid.

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-metyl-l, 3,4-tiadiazol-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-(3-fluór-4-[1-[(acetoxo)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-( [3-[4-[1-(formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-( [3-[4-[1-(formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

metylester (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-3,6-dihydro-1(2H)piperidínkarboxylovej kyseliny;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl)fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-[1-[(acetoxo)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

metylester (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-piperidínkarboxylovej kyseliny;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxo)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridín-3-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-5,6-dihydro-2H-pyridín-3-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxo)acetyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepín-5-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-(4-[1-(hydroxyacetyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepín-5-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxo)acetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepín-4-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(5S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-hexahydro-1H-azepín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxo)acetyl]-3,4-dihydro-2H-pyridín-5-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-3,4-dihydro-2H-pyridín-5-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-formyl-4-fluór-4-piperidín-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid;

12. Zlúčenina z nároku 11, ktorá je:

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(karboxymetyl)-3-(3-metyl)-azetidín-yl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl] acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(formyl)-3-(3-metyl)azetidín-yl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]-acetamid

(5S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(hydroxyacetyl)-3-pyrolidín-yl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid

(5S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(formyl)-3-pyrolidín-yl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)metyl]acetamid

metylester (5S)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-oxo3-oxazolidinyl]-2-fluórfenyl]-1-pyrolidínkarboxylovej kyseliny;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidiny]l]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-4-piperidiny]l]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid

(S)-(-)-2,2-dichlóro-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidiny]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluór-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]fenyl]-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl]-3-fluórfenyl]-5-oxazolidinyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S,S-dioxid

(S)-(-)-N-[[3-[3-fluór-4-(tetrahydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S,S-dioxid

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S,S-dioxid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[tetrahydro-2H-pyrán-4-yl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-(4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyrán-4-yl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid S-oxid;

(5S)-N-[[3-[3-fluór-4-(2,5-dihydro-1-oxido-3-tienyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-(2,5-dihydro-1,1-dioxido-3-tienyl)-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepín-4-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-oxo-2-tiazoliny)-3,6-dihydro-2H-pyridín-5-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)3,6-dihydro-2H-pyridín-5-yl]-3-fluórfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid; alebo

(S)-N-[[3-[3-fluór-4-[1-(formyl)-3-azetidiny] fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]metyl]acetamid;

13. Spôsob liečenia mikrobiálnej infekcie pacientov, vyznačujúci sa tým, že sa pacientom podáva účinné množstvo zlúčeniny podľa vzorca I, podľa nároku 1.

14. Spôsob podľa nároku 13, vyznačujúci sa tým, že zlúčenina podľa vzorca I je podávaná orálne, parenterálne, alebo miestne a to vo forme farmaceutických prípravkov.

15. Spôsob podľa nároku 13, vyznačujúci sa tým, že zlúčenina podľa vzorca I je podávaná v dávkach od približne 0,1 do približne 100mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

