

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 298 060

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **1998-2871**  
(22) Přihlášeno: **28.03.1997**  
(30) Právo přednosti: **11.04.1996 US 1996/15499**  
(40) Zveřejněno: **17.02.1999**  
**(Věstník č. 2/1999)**  
(47) Uděleno: **26.04.2007**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **06.06.2007**  
**(Věstník č. 23/2007)**  
(86) PCT číslo: **PCT/US1997/003458**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1997/037980**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 413/10** (2006.01)  
**C07D 263/20** (2006.01)  
**C07D 263/24** (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:  
WO 9525106; WO 9635691.

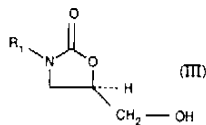
(73) Majitel patentu:  
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Kalamazoo,  
MI, US

(72) Původce:  
Pearlman Bruce A., Kalamazoo, MI, US  
Perrault William R., Kalamazoo, MI, US  
Barbachyn Michael R., Kalamazoo, MI, US  
Manninen Peter R., Portage, MI, US  
Toops Dana S., Kalamazoo, MI, US  
Houser David J., Portage, MI, US  
Fleck Thomas J., Scotts, MI, US

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

(54) Název vynálezu:  
**Způsob přípravy oxazolidinonů**

(57) Anotace:  
Vynález zahrnuje způsoby výroby 5-hydroxymethyl  
substituovaných oxazolidinonových alkoholů vzorce III z  
karbamátů vzorce IIA nebo trifluoracetamidů vzorce IIB s  
použitím difhydroxy sloučeniny vzorce I nebo glycidolu  
vzorce IV jako výchozích látek.



R<sub>1</sub>-NH-CO-OM; (IIA)

R<sub>1</sub>-NH-CO-OF; (IIB)

M-CH-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-OH (I)

CH<sub>2</sub>-C<sup>\*</sup>H-CH<sub>2</sub>-OH (IV)

CZ 298060 B6

## Způsob přípravy oxazolidinonů

### Oblast techniky

5 Vynález se týká způsobu přípravy 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonových alkoholů vzorce III.

### Dosavadní stav techniky

10 US patenty 5164510, 5182403 a 5225565 uveřejňují 5'-indolinyloxazolidinony, 3-(5'-indazoly)oxazolidinony, 3-(kondenzovaný kruh substituovaných) fenylloxazolidinonů používaných jako antibakteriální činidla.

US patenty 5231188 a 5247090 popisují různé tricyklické [6,5,5] a [6,6,5]-kondenzované kruhy oxazolidinonů vhodné jako antibakteriální činidla.

15 Mezinárodní přihláška WO 93/09103 pojednává o mono- a di-halogenfenyl oxazolidinonových antibakteriálních činidlech, která jsou pro svůj antibakteriální účinek vhodnými farmaceutickými přípravky.

20 US patenty 4150029, 4250318, 4476136, 4340606 a 4461773 popisují přípravu 5-hydroxymethyloxazolidinonů z aminů (R-NHX<sub>1</sub>, kde X<sub>1</sub> je -H nebo p-toluenesulfonyl) a R,S-glycidolu (C\*H<sub>2</sub>-O-C\*H-CH<sub>2</sub>-OH, kde jsou atomy uhlíku označené \* spojeny v cyklu a tvoří epoxid). Směs enantiomerů vznikající tímto procesem (představovaná vzorcem R-NH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH) se dělí frakční krystalizací solí kyseliny mandlové. Enantiomerně čistý R-diol je pak konvertován na odpovídající 5R-hydroxymethyl substituovaného oxazolidinonu vzorce III kondenzací s diethyl esterem kyseliny uhličité v přítomnosti methoxidu sodného. Tyto 5R-hydroxymethyl substituované oxazolidinony jsou užívány jako syntetické prekurzory farmaceuticky používaných oxazolidinonů. Ovšem z důvodu velkého počtu kroků je tento postup neatraktivní.

30 *J. Med. Chem.*, 32, 1673 (1989), *Tetrahedron* 45, 1323 (1989) a US patent 4948801 popisují způsob přípravy oxazolidinonů, který zahrnuje reakci izokyanátu (R-N=C=O) s (R)-glycidylbutyrátem v přítomnosti katalytického množství komplexu lithiumbromid-tributylfosfinoxid, čímž vzniká odpovídající 5R-butyryloxymethyl substituovaný oxazolidinon. Způsob vyžaduje teplotu 135-145 °C. Ester butyrátu je pak hydrolyzován v následujícím kroku, čímž vzniká odpovídající 5-hydroxymethyl substituovaný oxazolidinon. Poměrně vysoká cena a/nebo dostupnost izokyanátu jako výchozího materiálu a požadavek vysoké teploty značně snižují atraktivnost této metody.

40 *Abstracts of Papers*, 206<sup>th</sup> National Meeting of American Chemical Society, Chicago, IL, srpen 1993; American Chemical Society: Washington, DC 1993; ORGN 089; *J. Med. Chem.* 39, 673 (1996); *J. Med. Chem.* 39, 680 (1996); PCT přihlášky WO 93/09103, WO 93/07271 a WO 93/23384; WO 95/07271 a WO 93/23384, PCT přihlášky PCT/US95/12751 a PCT/US95/10992; *Abstract of Papers*, 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents a Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract No. F208; *Abstracts of Papers*, 35<sup>th</sup> Internationale Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, září 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract No. F207; *Abstracts of Papers*, 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, září 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract No. F206; *Abstracts of Papers*, 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, září 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract No. F227; popisují reakci karbamátu s n-butyllithiem, diizopropylamidem lithným nebo hexamethylsila- zidem lithným při teplotě -78 °C až -40 °C, čímž vzniká glycidyl butyrát při teplotě -78 °C, po

zahřátí na 20–25 °C vznikají 5–hydroxymethyl substituované oxazolidinony vzorce III, ester je štěpen během reakce.

5 US patenty 4062862 a 4236012 popisují postup přípravy oxazolidinonů, který sestává z reakce epoxidu s primárním (bez jakéhokoliv substituentu na atomu dusíku) karbamátem v přítomnosti katalyzátoru. Postup probíhá „s výhodou při teplotě od 100 °C do 150 °C po několik hodin.“

10 Kanadský patent CA 681830 popisuje postup přípravy oxazolidinonů, který sestává z reakce aryletheru glycidolu s primárním karbamátem v přítomnosti alkalického katalyzátoru (s výhodou lithium amid nebo lithium hydroxid). Postup probíhá „s výhodou při teplotě v rozmezí od 150 °C do 165 °C“. Produktem jsou arylethery 5–hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonů a výtěžek je malý (40–78%).

15 *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 1291 (1942) a US Patent 3547951 popisují metodu přeměny primárních alkoholů na aminy, která zahrnuje reakci s methansulfonylchloridem, čímž vzniká mesylát, který dále reaguje s bezvodým amoniakem při teplotě místnosti v zapečetěné nádobě při vysokém tlaku.

20 Je také známo, že mesyláty primárních alkoholů reagují s vodným amoniakem, čímž vznikají odpovídající primární aminy, ale jen za podmínek vysoké teploty a vysokého tlaku (585,65 kPa). Tento postup nemůže probíhat v obvykle používaných běžných reaktorech, musí probíhat ve speciálních reaktorech za vysokého tlaku.

25 Mezinárodní publikace WO 95/07271 popisuje aminolýzu oxazolidinonových mesylátů.

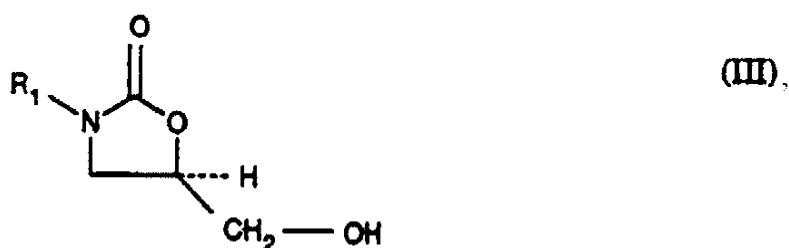
30 US patent 4476136 popisuje metodu transformace 5–hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonů vzorce III na odpovídající 5(S)–aminomethyl substituované oxazolidinony vzorce VII, která zahrnuje reakci s methansulfonylchloridem a následně s ftalimidem draselným a s hydrazinem. Tímto postupem vznikají vedlejší produkty, které je obtížné oddělit od požadovaného produktu.

35 *J. Med. Chem.*, 32,1673 (1989) a *Tetrahedron* 45,1323 (1989) popisuje metodu přeměny 5–hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonů na odpovídající 5S–acetamidomethyl substituované oxazolidinony, který zahrnuje reakci s methansulfonylchloridem nebo tosylchloridem, dále s azidem sodným, dále s trimethylfosfitem nebo směsí dioxid platičítý/vodík, dále acetanhydridem nebo acetylchloridem, čímž vzniká požadovaný 5(S)–acetamidomethyl substituovaný oxazolidinon. Je známo, že azid sodný je nebezpečně výbušná látka.

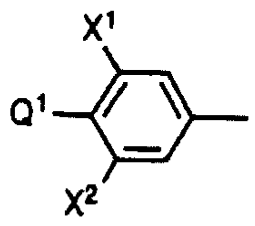
40 US patent 5210303 popisuje proces přeměny různých substituovaných benzylchloridů na odpovídající benzylaminy zahříváním s vodným amoniakem v přítomnosti aromatických aldehydů, které potlačují dialkylaci. Dialkylované nečistoty je obecně obtížné odstranit, viz *Chem. Lett.*, 1057 (1978).

45 Podstata vynálezu

Vynález popisuje způsob přípravy 5–hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonů obecného vzorce III



kde R<sub>1</sub> je:

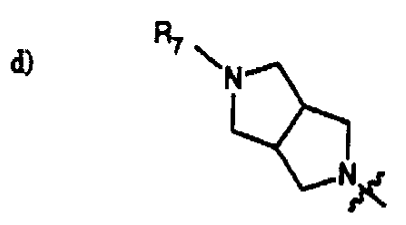
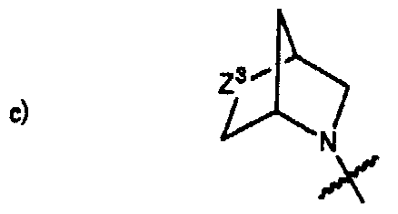
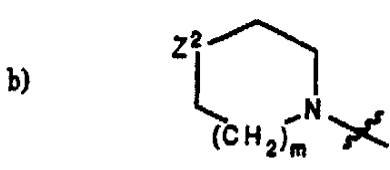
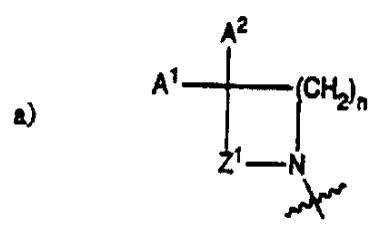


5

kde X<sup>1</sup> je -H nebo -F,

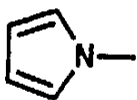
kde X<sup>2</sup> je -H nebo -F,

kde Q<sup>1</sup> je:

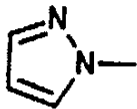


10

d)



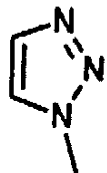
e)



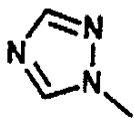
h)



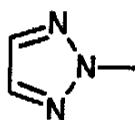
i)



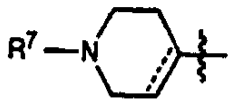
j)



k)



m)



Q<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> spolu tvoří:



kde  $Z^1$  je:

- 5
- a)  $-\text{CH}_2-$ ,
  - b)  $-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{CH}_2-$ ,
  - c)  $-\text{C}(\text{O})-$  nebo
  - d)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

kde  $Z^2$  je

- 10
- a)  $-\text{O}_2\text{S}-$ ,
  - b)  $-\text{O}-$ ,
  - c)  $-\text{N}(\text{R})-$ ,
  - d)  $-\text{OS}-$  nebo
  - e)  $-\text{S}-$ ,

15 kde  $Z^3$  je:

- a)  $-\text{O}_2\text{S}-$ ,
  - b)  $-\text{O}-$ ,
  - c)  $-\text{OS}-$  nebo
  - d)  $-\text{S}-$
- 20

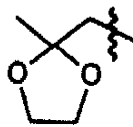
kde  $A^1$  je:

- a)  $\text{H}-$  nebo
- b)  $\text{CH}_3-$ ,

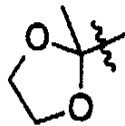
25 kde  $A^2$  je:

- a)  $\text{H}-$ ,
- b)  $\text{HO}-$ ,
- c)  $\text{CH}_3-$ ,
- d)  $\text{CH}_3\text{O}-$ ,
- 30 e)  $\text{R}^2\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ,
- f)  $\text{R}^3\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ,
- g)  $(\text{C}_1 - \text{C}_2)\text{alkyl}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ,
- h)  $\text{HO}-\text{CH}_2-$ ,
- i)  $\text{CH}_3\text{O}-\text{NH}-$ ,
- 35 j)  $(\text{C}_1 - \text{C}_3)\text{alkyl}-\text{O}_2\text{C}-$ ,
- k)  $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-$ ,
- l)  $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ .

m)

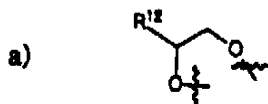


n)



40

A<sup>1</sup> a A<sup>2</sup> spolu tvoří:



5 kde R<sup>1</sup> je:

- a) -CHO,
- b) -COCH<sub>3</sub>,
- c) -COCHCl<sub>2</sub>,
- d) COCHF<sub>2</sub>,
- 10 e) -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,
- f) -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> nebo
- g) -COCH<sub>2</sub>OH,

kde R<sup>2</sup> je:

- 15 a) H-,
- b) CH<sub>3</sub>-,
- c) fenyl-CH<sub>2</sub>- nebo
- d) CH<sub>3</sub>C(O)-,

20 kde R<sup>3</sup> je:

- a) (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)alkyl- nebo
- b) fenyl,

kde R<sup>4</sup> je:

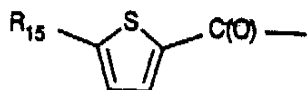
- 25 a) H- nebo
- b) HO-,

kde R<sup>5</sup> je:

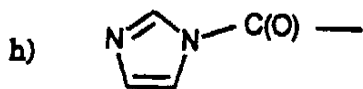
- 30 a) H-,
- b) (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)alkyl-,
- c) CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>- nebo
- d) CH<sub>3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,

kde R<sup>6</sup> je:

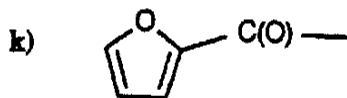
- 35 a) CH<sub>3</sub> C(O)-,
- b) H-C(O)-,
- c) Cl<sub>2</sub>CH-C(O)-,
- d) HOCH<sub>2</sub> C(O)-,
- e) CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-,
- 40 f)



g)  $F_2CHC(O)-$ ,



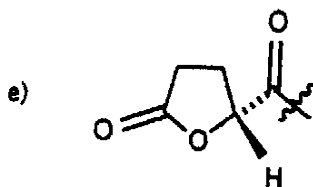
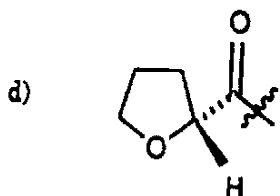
- 5 i)  $H_3C-C(O)-O-CH_2-C(O)-$ ,  
j)  $H-C(O)-O-CH_2-C(O)-$ ,



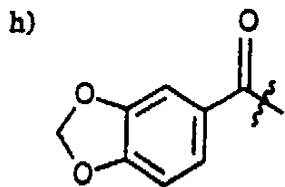
- 10 l)  $HC\equiv C-CH_2O-CH_2-C(O)-$  nebo  
m)  $fenyl-CH_2-O-CH_2-C(O)-$ ,

kde  $R^7$  je

- 15 a)  $R^2O-C(R^{10})(R^{11})-C(O)-$ ,  
b)  $R^3O-C(O)-$ ,  
c)  $R^8-C(O)-$ ,



- 20 f)  $H_3C-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$ ,  
g)  $R^9-SO_2-$ ,



- 25 i)  $HO-CH_2-C(O)-$ ,  
j)  $R^{16}-(CH_2)_2-$ ,  
k)  $R^{13}-C(O)-O-CH_2-C(O)-$ ,  
l)  $(CH_3)_2N-CH_2-C(O)-NH-$ ,  
m)  $NC-CH_2$  nebo  
30 n)  $F_2-CH-CH_2-$ ,

kde  $R^8$  je:

- a)  $H-$ ,



- b) (C<sub>1</sub> – C<sub>4</sub>)alkyl,  
c) aryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>,  
d) ClH<sub>2</sub>C–m  
e) Cl<sub>2</sub>HC–,  
5 f) FH<sub>2</sub>C–,  
g) F<sub>2</sub>HC– nebo  
h) (C<sub>3</sub> – C<sub>6</sub>)cykloalkyl,

kde R<sup>9</sup> je:

- 10 a) –CH<sub>3</sub>,  
b) –CH<sub>2</sub>Cl,  
c) –CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>,  
d) aryl nebo  
e) –CH<sub>2</sub>CN,

15

kde R<sup>10</sup> je H– nebo CH<sub>3</sub>–,

kde R<sup>11</sup> je H– nebo CH<sub>3</sub>–,

20 kde R<sup>12</sup> je:

- a) H–,  
b) CH<sub>3</sub>O–CH<sub>2</sub>O–CH<sub>2</sub>– nebo  
c) HOCH<sub>2</sub>–,

25 kde R<sup>13</sup> je:

- a) CH<sub>3</sub>–,  
b) HOCH<sub>2</sub>–,  
c) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N–fenyl nebo  
d) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N–CH<sub>2</sub>–,

30

kde R<sup>14</sup> je:

- a) HO–,  
b) CH<sub>3</sub>O–,  
c) H<sub>2</sub>N–,  
35 d) CH<sub>3</sub>O–C(O)–O–,  
e) CH<sub>3</sub>–C(O)–O–CH<sub>2</sub>–C(O)–O–,  
f) fenyl–CH<sub>2</sub>–O–CH<sub>2</sub>–C(O)–O–,  
g) HO–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>–O–,  
h) CH<sub>3</sub>O–CH<sub>2</sub>–O–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>–O– nebo  
40 i) CH<sub>3</sub>O–CH<sub>2</sub>–O–,

kde R<sup>15</sup> je:

- a) H– nebo  
b) Cl–,

45

kde R<sup>16</sup> je:

- a) HO–,  
b) CH<sub>3</sub>O nebo  
c) F,

50

kde m je 0 nebo 1,

kde n je 1 až 3,

55 kde p je 0 nebo 1:

kde aryl je fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný jedním z následujících:

- a) -F,
  - b) -Cl,
  - 5 c) -OCH<sub>3</sub>,
  - d) -OH,
  - e) -NH<sub>2</sub>,
  - f) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,
  - g) -O-C(O)-OCH<sub>3</sub> nebo
  - 10 h) -NO<sub>2</sub> a jejich chráněné formy, které vznikají za účasti hydroxy sloučeniny, vybrané ze skupiny:
- (a) (S) -, (R)- dihydroxy sloučenina vzorce I



15

nebo jakákoliv jejich směs, kde M<sub>1</sub> je -C<sub>1</sub>, -Br nebo -O-SO<sub>2</sub>-φ-CH<sub>3</sub> nebo

(b) (S)-, (R)- glycidol, IV



20

nebo jakákoliv jejich směs, kde atomy uhlíku označené \* jsou všechny vázány na stejný atom kyslíku (-O-), a tak tvoří tříčlenný kruh s karbamátem vzorce IIA



25

nebo trifluoracetamid vzorce IIB



30

v přítomnosti kationtu lithia a báze, jejíž konjugovaná kyselina má pK<sub>a</sub> větší než asi 8, kde -O-M<sub>2</sub> je báze, jejíž kyselina má pK<sub>a</sub> mezi asi 8 a asi 24, a kde R<sub>1</sub> je uvedeno výše.

35

Způsob přípravy 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonových alkoholů vzorce III, může využívat buď necyklické (S)-, (R)- dihydroxy sloučeniny vzorce I, nebo jejich směs nebo (S)-, (R)- glycidol vzorce IV nebo jakoukoliv směs aby došlo ke spojení s karbamátem vzorce IIA nebo trifluoracetamidem vzorce IIB.

40

Odborníkům v dané oblasti je ovšem ihned zřejmé, že lze jednoduše provést stejný postup s opačnými enantiomerními formami a v kterémkoliv bodu způsobu invertovat nežádoucí enantiomerní konfiguraci na požadovanou formu. Proto je použitá chemie nárokovaného způsobu s jakýmkoli enantiomerními formami považována za ekvivalentní nárokovanému způsobu.

45

Dihydroxysloučeniny M<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-OH vzorce I a sloučeniny glycidolu, C<sup>\*</sup>H<sub>2</sub>-C<sup>\*</sup>H-CH<sub>2</sub>-OH vzorce IV, kde jsou atomy uhlíku označené \* všechny vázány na stejný atom kyslíku (-O-) a tvoří tak tříčlenný kruh, jsou známy odborníkům v dané oblasti nebo mohou být jednoduše připraveny ze známých sloučenin metodami známými odborníkům v dané oblasti. Výchozí materiál je s výhodou dihydroxy sloučenina I. Dihydroxy sloučenina vzorce I a glycidol vzorce IV jsou s výhodou (S)-enantiomery. M<sub>1</sub> je s výhodou Cl-; s výhodou dihydroxy sloučenina (I) podle nároku 5 může být zakoupena komerčně.

50

Karbamáty R<sub>1</sub>-NH-CO-O-M<sub>2</sub> vzorce IIA a trifluoracetamid, R<sub>1</sub>-NH-CO-CF<sub>3</sub> vzorce IIB jsou buď odborníkům v dané oblasti známy, nebo mohou být jednoduše připraveny ze známých sloučenin postupy známými odborníkům v dané oblasti. Podstata odstupující skupiny M<sub>2</sub> není důležitá, protože se tato skupina ztrácí v průběhu reakce, jak je známo odborníkům v dané oblasti.

Funkční  $M_2$  (odstupující skupiny) jsou ty, kde  $-O-M_2$  je báze jejíž kyselina má  $pK_a$  v rozmezí asi 8 až asi 24.  $M_2$  jsou s výhodou:

- 5  $C_1-C_{20}$  alkyl,
- $C_3-C_7$  cykloalkyl,
- $\phi$  – volitelně substituovaný jedním nebo dvěma  $C_1-C_3$  alkyl nebo F-, Cl-, Br-, I-
- $CH_2=CH-CH_2-$ ,
- $CH_3-CH=CH-CH_2-$ ,
- 10  $(CH_3)_2C=CH-CH_2-$ ,
- $CH_2=CH-$ ,
- $\phi-CH=CH-CH_2-$ ,
- $\phi-CH_2-$  volitelně substituovaný na  $\phi$  jedním nebo dvěma  $-Cl$ ,  $C_1-C_4$  alkyl,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,
- 15 9-fluorenylmethyl,
- $(Cl)_3C-CH_2-$ ,
- 2-trimethylsilylethyl,
- $\phi-CH_2-CH_2-$ ,
- 1-adamantyl,
- $(\phi)_2CH-$ ,
- 20  $CH=C-C(CH_3)_2-$
- 2-furanylmethyl, kde  $\phi$  znamená  $C_6H_5$ ,

izobornyl, odstupující skupiny jsou výhodněji  $C_1-C_4$  alkyl nebo benzyl. Jiná odstupující skupina, která má podobnou funkci, je považována za ekvivalent skupin uvedených výše. Karbamát  
25 vzorce IIA a trifluoracetamid vzorce IIB nesou aromatickou/heteroaromatickou skupinu ( $R_1-$ ) 5-hydroxymethyl substituovaného oxazolidinon alkoholu III.  $R_1$  je s výhodou fenyl substituovaný jedním  $-F$  a jednou substituovanou aminoskupinou;  $R_1$  je výhodněji 3-fluor-4-[4-(benzyl-  
oxykarbonyl)-1-piperazinyl]-fenyl nebo 3-fluor-4-(4-morfolinyl)-fenyl. V závislosti na určitéch substituentech u  $R_1$  mohou být skupiny chráněny, jak je známo odborníkům v dané oblasti,  
30 známým postupem, aby se zabránilo nežádoucím reakcím. Například, pokud substituent  $R_1$  má volnou primární nebo sekundární hydroxy skupinu, není nezbytné, ale je výhodné, chránit ji alkohol chránicí skupinou při tvorbě 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinoalkoholů vzorce III. Nechráněný alkohol nebude obecně interferovat v reakci dihydroxysloučeniny vzorce I nebo glycidolu vzorce IV s karbamátem IIA nebo trifluoracetamidem vzorce IIB za vzniku 5-  
35 hydroxymethyl substituované oxazolidinoalkoholy vzorce III. Nechráněný alkohol však bude významně zasahovat do přeměny 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonových alkoholů vzorce III na odpovídající 5-aminomethyl substituované oxazolidinonové aminy, protože je velmi problematické nebo nemožné selektivně chránit primární nebo sekundární alkohol na místě  $R_1$  v přítomnosti jiného primárního nebo sekundárního alkoholu. Vhodné alkohol chránicí skupiny jsou velmi dobře známy odborníkům v dané oblasti, s výhodou to jsou  $C_1-C_3$  alkyl  $\phi-CH_2-$ ,  $CH_3-O-CH_2-$ ,  $CH_3-$ ,  $CH_3-S-CH_2-$ ,  $\phi-CH_2-O-CH_2-$ , tetrahydropyrynyl,  $CH_3CH(-O-C_2H_5)-$ , *p*-methoxybenzyl, *p*-methoxyfenyl, *p*-nitrobenzyl,  $(\phi)_3C-$ ,  $(CH_3)_3Si-$ ,  $[CH_3-CH(CH_3)]_3Si-$ ,  $\phi$   $(CH_3)_2Si-$ , kde  $\phi$  značí  $C_6H_5$ . Tyto ochranné skupiny mohou být odstraněny postupem známým  
45 odborníkům v dané oblasti.

Reakce dihydroxysloučenin vzorce I nebo glycidolu vzorce IV buď s karbamáty vzorce IIA nebo trifluoracetamidy vzorce IIB dává stejné 5-hydroxymethyl substituované oxazolidinoalkoholy vzorce III. Zda k výrobě určitého 5-hydroxymethyl substituovaného oxazolidinoalkoholu vzorce III má být použita dihydroxysloučenina vzorce I nebo glycidol vzorce IV, musí být rozhodnuto  
50 případ od případu. Žádný výchozí materiál není výhodný ve všech případech; v chemii neexistuje žádný obecně výhodný postup. O volbě rozhoduje komerční dostupnost výchozího materiálu, jeho chemická a enantiomerní čistota, cena, tak dále, jak je známo odborníkům v dané oblasti.

Jeden ze způsobů vynálezu je reakce dihydroxysloučeniny vzorce I nebo glycidolu vzorce IV s karbamátem vzorce IIA nebo trifluoracetamidů vzorce IIB v přítomnosti kationtu lithia (Li<sup>+</sup>) a báze, jejíž konjugovaná kyselina má pKa větší než asi 8.

- 5 Způsoby vyžadují asi jeden molární ekvivalent buď dihydroxy sloučeniny vzorce I, nebo glycidolu vzorce IV/ekvivalent karbamátu vzorce IIA nebo trifluoracetamidů vzorce IIB. Reakce vyžaduje bázi, jejíž povaha není rozhodující, pokud je dost silná, aby deprotonizovala karbamát vzorce II. Funkční báze jsou ty, jejichž konjugovaná kyselina má pKa větší než asi 8. Výhodné báze zahrnují sloučeniny vybrané ze skupiny sestávající z:
- 10 alkoxy sloučeniny s jedním až sedmi uhlíkovými atomy, uhličitanu, methyl. *sek*-butyl a *t*-butyl karbanionů, tri(alkyl)aminů, kde alkyl skupinu tvoří 1 až 4 uhlíkové atomy, konjugované báze karbamátu (II),
- 15 DBU, DBN, N-methyl-piperidinu, N-methylmorfolinu, 2.2.2-trichlorethoxidu a
- 20 Cl<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-O ; nejvýhodnější báze jsou báze alkoxy se čtyřmi nebo pěti atomy uhlíku. Je výhodné, když alkoholové báze se čtyřmi a pěti atomy uhlíku jsou *t*-amylát nebo *t*-butoxid. Sodné nebo draselné báze ve spojení se solemi lithia (například chlorid lithný nebo bromid lithný) mohou být využity k tvorbě lithných kationtů a báze *in situ*.
- 25 Povaha rozpouštědla není rozhodující. Funkční rozpouštědla jsou cyklické étery jako například THF, amidy jako například DMF a DMAC, aminy jako například triethylamin, acetonitril a alkoholy jako například *t*-amylalkohol a *t*-butylalkohol. Výběr rozpouštědla závisí na rozpustnosti karbamátu vzorce IIA nebo trifluoracetamidu vzorce IIB, jak je známo odborníkům v dané oblasti.
- 30 Jsou-li výchozím materiálem dihydroxysloučeniny vzorce I, může být výhodné podrobit dihydroxysloučeninu vzorce I reakci s cyklizujícím činidlem před reakcí s karbamátem vzorce IIA nebo trifluoracetamidem vzorce IIB. Pojem „cyklizující činidlo“ znamená bázi, která zacyklí dihydroxysloučeninu vzorce I a glycidol vzorce IV. Funkční cyklizující činidlo zahrnuje báze, jejichž konjugovaná kyselina má pKa větší než asi 7; výhodná cyklizující činidla jsou butoxid
- 35 sodný, draselný nebo lithný, hydroxid sodný nebo draselný, uhličitán draselný, DBU, lithium, amylát sodný a draselný; nejvýhodnější je *t*-butoxid draselný. Reakce s výhodou probíhá při teplotě < 100 °C, výhodněji při teplotě < 70 °C, ještě výhodněji při teplotě < 50 °C a nejlépe při teplotě < 25 °C. Reakce může probíhat při teplotě místnosti (asi od 20 do 25 °C). Při 20 °C trvá celý průběh reakce asi 8 hodin (v DMAC). Pokud je třeba reakci urychlit, musí probíhat při vyšší teplotě. Jak bylo uvedeno výše, rozlišení mezi primárními a sekundárními alkoholy je obtížné. V cyklizační reakci se tvoří jednoduchý alkohol. Například benzyl alkohol se tvoří v případě, že je benzyl ester kyseliny uhličitě vystaven podmínkám cyklizace. Odstranění tohoto alkoholu je nezbytné pro úspěšnou přeměnu alkoholu na amin. Ta je dokončena krystalizací ze směsi ethylacetát/heptan (1/2). Benzylalkohol zůstává v roztoku a požadovaný oxazolidinoalkohol je izolován ve formě pevné látky.
- 45

Zde uvedené definice a vysvětlení se týkají termínů, které jsou užívány v celém dokumentu včetně popisu a nároků.

- 50 Chemické vzorce popisující různé sloučeniny nebo molekulární fragmenty v popisu a nárocích mohou dále obsahovat různé substituenty, které blíže určují jejich strukturní vlastnosti. Tyto

různé substituenty jsou popsány písmenem nebo písmenem s číselným indexem, například „Z<sub>1</sub>“ nebo „R<sub>i</sub>“, kde i je přirozené číslo. Tyto substituenty jsou buď jednomocné, nebo dvojmocné, to znamená, že jde o skupinu, která je připojena ke vzorci jednoduchou nebo dvojnou chemickou vazbou. Například skupina Z<sub>1</sub> může představovat dvojmocnou proměnnou v případě, že je připojena ke vzorci CH<sub>3</sub>-C(=Z<sub>1</sub>)H. Skupiny R<sub>i</sub> a R<sub>j</sub> mohou představovat jednomocné proměnné substituenty, jestliže jsou připojeny ke vzorci CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-C(R<sub>i</sub>)(R<sub>j</sub>)H. Jsou-li chemické vzorce zapsány lineárně, tak jak je uvedeno výše, proměnné substituenty v závorkách jsou vázány přímo na atom nejbližší vlevo stojícího proměnného substituentu v závorce. Jestliže dva nebo více po sobě jdoucích proměnných substituentů je v závorkách, každý z následujících proměnných substituentů je vázán na nejbližší vlevo stojící atom, který není v závorce. Tedy ve výše uvedeném vzorci jsou oba R<sub>i</sub> a R<sub>j</sub> vázány k předcházejícímu atomu uhlíku. Také pro každou molekulu se zavedeným systémem číslování atomů uhlíku, například steroidy, jsou tyto atomy uhlíku označovány jako C<sub>i</sub>, kde i je přirozené číslo odpovídající číslu uhlíkového atomu. Například C<sub>6</sub> představuje šestou pozici nebo číslo atomu uhlíku ve steroidním jádru, jak je tradičně značeno odborníky chemie steroidů. Rovněž označení „R<sub>6</sub>“ představuje proměnný substituent (jednomocný nebo dvojmocný) na C<sub>6</sub> pozici.

Chemické vzorce nebo jejich části zapsané lineárně představují atomy v přímém řetězci. Symbol „-“, obecně znamená vazbu mezi dvěma atomy ve vazbě. Tak CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>i</sub>)-CH<sub>3</sub> představuje sloučeninu 2-substituovanou-1-methoxypropanu. Podobně symbol „=” představuje dvojnou vazbu, například CH<sub>2</sub>=C(R<sub>i</sub>)-O-CH<sub>3</sub>, a symbol „≡” představuje trojnou vazbu, například CH≡C-CH(R<sub>i</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>. Karbonylové skupiny jsou zapisovány dvěma postupy: -CO- nebo C(=O)-, pro jednoduchost je výhodný dříve jmenovaný postup. Chemické vzorce cyklických (kruhových) sloučenin nebo molekulárních fragmentů mohou být zapisovány lineárním způsobem. Tedy sloučenina 4-chlor-2-methylpyridin může být zapsána lineárně takto: N<sup>+</sup>=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CCl-CH=C<sup>\*</sup>H, přičemž platí konvence, že atomy označené hvězdičkou (\*) jsou navzájem vázány, jak to vyplývá ze vzorce kruhu. Podobně může být zapsán cyklický molekulární fragment, 4-(ethyl)-1-piperazinyl jako -N<sup>+</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-C<sup>\*</sup>H<sub>2</sub>.

Uzavřená cyklická (kruhová) struktura sloučenin zde definuje orientaci substituentů spojených s atomy uhlíku uzavřeného cyklu sloučeniny k rovině kruhu. Pro nasycené sloučeniny, které mají substituenty spojené s atomem uhlíku, který je částí cyklického systému, -C(X<sub>1</sub>)(X<sub>2</sub>)- dva substituenty mohou být vzhledem ke kruhu v axiální nebo ekvatoriální pozici a pozice se může měnit. Avšak pozice dvou substituentů vzhledem ke kruhu a vzhledem k sobě navzájem zůstává stejná. Zatímco jeden substituent může zaujmout polohu v rovině kruhu (ekvatoriální poloha) lépe než nad nebo pod kruhem (axiální poloha), druhý substituent je vždy nad prvním. V chemických strukturních vzorcích popisujících takové sloučeniny bude substituent X<sub>1</sub>, který je „pod“ substituentem X<sub>2</sub>, označován jako substituent v konfiguraci alfa (α) a jeho vazba na atom uhlíku je označována přerušovanou nebo tečkovanou čarou, například symbolem „- -“, nebo „...“.

Odpovídající substituent X<sub>2</sub> připojený „nad“ X<sub>1</sub> je označován jako substituent v konfiguraci beta (β) a jeho vazba s atomem uhlíku je označována nepřerušovanou čarou.

Pokud je proměnný substituent dvojmocný, valence mohou být společné nebo oddělené nebo obojí podle definice proměnné. Například proměnná R<sub>i</sub> vázaná na atom uhlíku jako -C(=R<sub>i</sub>)- může být dvojmocná a může být definována jako oxo nebo keto (pokud tvoří karbonylovou skupinu (-CO-)) nebo jako dva zvlášť navázané jednomocné proměnné substituenty α-R<sub>i,j</sub> a β-R<sub>i,k</sub>. Pokud je dvojmocná proměnná R<sub>i</sub> definována jako soubor dvou jednomocných proměnných substituentů, je zvykem definovat dvojmocnou proměnnou ve formě „α-R<sub>i,j</sub>;β-R<sub>i,k</sub>“ nebo v nějaké její variantě. V takovém případě jsou obě α-R<sub>i,j</sub> a β-R<sub>i,k</sub> připojeny na atom uhlíku a dávají -C(α-R<sub>i,j</sub>)(β-R<sub>i,k</sub>). Například pokud jednomocná proměnná R<sub>6</sub>, -C(=R<sub>6</sub>)- je definována jako komplex dvou jednomocných proměnných substituentů, dva jednomocné proměnné substituenty jsou α-R<sub>6,1</sub>;β-R<sub>6,2</sub>, ..., α-R<sub>6,9</sub>;β-R<sub>6,10</sub>, atd., dávají -C(α-R<sub>6,1</sub>)(β-R<sub>6,2</sub>)-, ..., -C(α-R<sub>6,9</sub>)(β-R<sub>6,10</sub>) atd. Podobně pro dvojmocnou proměnnou R<sub>11</sub>, -C(=R<sub>11</sub>)-, dva jednomocné proměnné substituenty jsou α-R<sub>11,1</sub>;β-R<sub>11,2</sub>. Pro kruhový substituent, pro který neexistuje rozdělení na α a β

(například v důsledku přítomnosti dvojnás vazby uhlík, uhlík v kruhu) a pro substituent vázaný na atom uhlíku, který není částí kruhu, je výše uvedené značení platné, ale znaky  $\alpha$  a  $\beta$  jsou vynechány.

- 5 Stejně jako dvojmocný proměnný substituent může být definován jako dva různé jednomocné proměnné substituenty, dva různé jednomocné proměnné substituenty mohou být definovány jako komplex – jeden dvojmocný proměnný substituent. Například ve vzorci  $-C_1(R_1)H-C_2(R_2)H$  ( $C_1$  a  $C_2$  jsou definovány libovolně jako první a druhý atom uhlíku v daném pořadí) mohou být definovány dohromady, čímž vzniká 1, druhá vazba mezi  $C_1$  a  $C_2$  nebo 2 a dvojmocná skupina například oxa (O-) a vzorec pak tedy popisuje sloučeninu, známou jako epoxid. Pokud  $R_1$  a  $R_2$  spolu tvoří více komplexních jednotek, například skupinu  $-X-Y-$ , pak je orientace jednotky taková, jako by  $C_1$  ve výše uvedeném vzorci bylo vázáno na X a  $C_2$  vázáno na Y. Tedy podle konvence označení „... $R_1$  a  $R_2$  spolu tvoří  $-CH_2-CH_2-O-CO-$ ...“, což znamená lakton, ve kterém je karbonyl vázán na  $C_2$ . Avšak jestliže označení „... $R_1$  a  $R_2$  spolu tvoří  $-CO-O-CH_2-CH_2-$ “, jde podle konvence o lakton, ve kterém je karbonyl vázán na  $C_1$ .

Obsah atomů uhlíku v různých substituentech je určen dvěma způsoby. První metodou je použití předpony pro celý název proměnného substituentu, například „ $C_1-C_4$ “, kde „1“ a „4“ jsou přiřazená čísla představující minimální a maximální číslo atomu uhlíku v proměnném substituentu. Předpona je oddělena od proměnného substituentu mezerou. Například „ $C_1-C_4$  alkyl“ znamená alkyl od 1 do 4 uhlíkových atomů. (včetně jejich izomerických forem, pokud není uvedeno jinak). Kdykoli je uvedena tato jednoduchá předpona, znamená to, že byl definován obsah atomů uhlíku v proměnné. Tedy  $C_2-C_4$  alkoxykarbonyl popisuje skupinu  $CH_3-(CH_2)_n-O-CO-$ , kde n je nula, jedna nebo dvě. Podle druhé metody je obsah atomů uhlíku každé části definice určen odděleně včleněním označení „ $C_1-C_3$ “ do závorek a jeho umístěním přímo (bez mezery) před část definice, která je vymežována. Podle této volitelné konvence ( $C_1-C_3$ )alkoxykarbonyl má stejný význam jako  $C_2-C_4$  alkoxykarbonyl protože „ $C_1-C_3$ “ se týká pouze počtu atomů uhlíku v alkoxy skupině. Stejně tak oba zápisy  $C_2-C_6$  alkoxyalkyl a ( $C_1-C_3$ )alkoxy( $C_1-C_3$ )alkyl definují alkoxyalkylové skupiny obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, tyto dvě definice se však liší v tom, že první definice připouští, že buď alkoxy nebo alkylová část sama obsahuje 4 nebo 5 atomů uhlíku, zatímco druhá definice omezuje každou z těchto skupin na 3 atomy uhlíku.

Vysvětlení zkratk:

TLC je chromatografie na tenké vrstvě.

35 THF je tetrahydrofuran.

DMF je dimethylformamid.

DBU je 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en.

DBN je 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en.

DABCO je 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan.

40 DMA je dimethylacetamid.

Solanka je nasycený vodný roztok chloridu sodného.

Chromatografie (sloupcová a mžiková chromatografie) je purifikace/oddělení sloučenin, vyjádřeno jako (nosič-, eluent). Je samozřejmé, že vhodné frakce jsou sloučeny a zakonzentrovány, což dá požadovanou sloučeninu(y).

IR je infračervená spektroskopie.

50 CMR je  $^{13}C$  magnetická rezonanční spektroskopie, chemické posuny se uvádějí v ppm ( $\delta$ ) ve směru klesajícího pole od TMS.

NMR je nukleární (protonová) magnetická rezonance, chemické posuny jsou zaznamenány v ppm ( $\delta$ ) ve směru klesajícího pole tetramethylsilanu.

– $\phi$  je fenylyl ( $C_6H_5$ ).

$[\alpha]_D^{25}$  je úhel rotace roviny polarizovaného světla (specifická optická rotace) při 25 °C vzhledem k D čáře sodíku (589Å).

MS je hmotnostní spektrometrie vyjádřená v jednotkách m/e, m/z nebo hmotnost/náboj.

$[M + H]^+$  je kladný iont mateřského plus vodíkového atomu. EI je náraz elektronu. CI je chemická ionizace. FAB je rychlé ostřelování atomy.

HRMS je hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením.

Farmaceuticky výhodné jsou ty vlastnosti a/nebo látky, které jsou přijatelné pro pacienta z farmaceuticky/toxikologického hlediska a chemikovi vyrábějícímu takové farmaceutikum z fyzikálně/chemického hlediska s ohledem na složení, formulaci, stabilitu, přijatelnost pro organismus a biologickou dostupnost.

Je-li použita dvojice rozpouštědel, jejich poměr je vyjádřen objem/objem (obj./obj.).

Je-li pevná látka rozpuštěna v rozpouštědle, jejich poměr je vyjádřen hmotnost/objem (hmot./obj.).

NNNNN–NN N jsou čísla z registru Chemical Abstract Service (CAS, Columbus, Ohio), kde každé „N“ je přirozené číslo od 0 do 9, ovšem počáteční nuly šestičlenné části čísla se neuvádějí. Tato čísla přísluší ke konkrétní chemické sloučenině podle kritéria CAS, za předpokladu, že sloučenina existuje a je nějakým způsobem popsána. Sloučeniny publikované asi od roku 1967 až do současnosti jsou veřejně registrovány a jejich registrační číslo je klíčem k nalezení odkazu v CAS databázi pro každou registrovanou sloučeninu. Databáze CAS je veřejně dostupná na databázích několika poskytovatelů, jako je například STN International, System Development Corporation (SDC) Orbit Search Service, Lockheed Dialog, Bibliographic Retrieval Systems, Querstel, atd. Registrační čísla CAS některých sloučenin, která byla registrována, jsou uvedena v příkladech.

### Příklady provedení vynálezu

Bez dalšího podrobného pojednání je možno předpokládat, že odborník v dané oblasti je schopen, s použitím předchozího popisu, připojit k postupu vynálezu své vlastní praktické použití. Následující detailní příklady popisují, jak lze připravit různé sloučeniny a/nebo provést různé způsoby vynálezu a jsou zde popsány pouze pro ilustraci a nikoli jako omezení předchozího popisu. Odborníci v dané oblasti mohou okamžitě určit vhodné alternativy jak způsobů, tak sloučenin a stejně tak podmínky, za jakých způsob probíhá a technické vybavení.

#### Příklad 1

(R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-2oxo-5-oxazolidinyl]methanol III.

Směs N-karbobenzoxy-3-fluor-4-(N-karbobenzoxypiperazinyl)anilinu (II, *J. Med. Chem.*, 39(3), 673 (1996)), 100 g 98,4 % čistého materiálu, 0,2133 mol) v DMAC (300 ml) se ochladila na 0 °C. V oddělené baňce se směs *t*-amylalkoholu (75 ml, 60,37 g, 0,685 mol, 3,23 ekvivalent) a heptanu (75 ml) ochladila na –10 °C a reagovala s *n*-butyllithiem v heptanu (290 ml, 203 g 14,4 % hmot./obj. roztok, obsahující 29,2 g nebo 0,456 mol = 2/15 ekvivalent *n*-butyllithia),

příčemž se teplota udržovala pod 10 °C. Pak se přidala směs lithium *t*-amylátu k N-karbobenzoxy-3-fluor-4-(N-karbobenzoxypiperaziny)anilinu II při teplotě pod 10 °C.

Pak se přidal čistý S-(+)-3-chlor-1,2-propandiol (I, CAS #60827-45-4, 22 ml, 29,1 g, 0,263 mol, 1,24 ekvivalent) proplachovaný malým množstvím heptanu. Reakční směs se míchala při teplotě 20–25 °C a sledovala na TLC (methanol/dichlormethan; 5/95) dokud nebyla reakce dokončena. Reakční směs se pak přidala do směsi kyseliny octové (40 ml, 42,0 g, 0,699 mol, 3,29 ekvivalent) v methanolu (700 ml) a ve vodě (700 ml). Vzniklá suspenze se míchala při teplotě 20–25 °C po dobu 30 minut, ochladila na 0 °C, míchala při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a zfiltrovala. Koláč se promyl směsí methanol/voda (50/50) a vysušil pod sníženým tlakem, čímž vznikla titulní sloučenina, TLC (dichlormethan/methanol, 95/5)  $R_f = 0,43$ .

### Příklad 2

(R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzyloxy)piperaziny]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]methanol (III)

*t*-Amylalkohol (0,967 g, 10,97 mmol, 2,571 ekvivalent) se ochladil na -10 °C. Za stálého míchání se přidalo butyllithium (4,3 ml, 2,5 M v hexanu, 10,8 mmol, 2,5 ekvivalent), zatímco teplota se udržovala pod 5 °C.

N-karbobenzoxy-3-fluor-4-(N-karbobenzoxypiperaziny)anilin (II, 1,9780 g, 4,267 mmol, 1,000 ekvivalent) se smíchal s dimethylacetamidem (6,2 ml), protřepal a ochladil na 25 °C, čímž vznikla řídká suspenze. Pak se přidala směs lithium *t*-amylátu do N-benzyloxykarbonyl-3-fluor-4-((4-benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny)anilinu (II), která se zatím protřepávala při teplotě nižší než -20 °C. Výsledná směs se zahřála na 0 °C a přidal se S-(+)-3-chlor-1,2-propandiol (I, 0,5672 g, 5,131 mmol, 1,20 ekvivalent). Výsledná směs se zahřála na 21 °C a míchala po dobu 7,5 hodiny. Reakční směs se přidala do směsi methanolu (28 ml) a ledové kyseliny octové (0,73 ml, 12,75 mmol) o teplotě 20–22 °C. Výsledná suspenze se pak ochladila na -30 °C a výsledný produkt se vyloučil filtrací ve vakuu a promyl methanolem o teplotě -30 °C. Pevné látky se vysušily proudem dusíku, čímž vznikla titulní sloučenina, TLC (eluent chloroform/methanol, 90/10),  $R_f = 0,67$ ; CMR ( $CDCl_3$ ) 43,91, 46,39, 50,58, 62,60, 67,29, 72,89, 107,21, 107,56, 113,85, 119,36, 127,92, 128,09, 128,52, 133,51, 133,65, 136,05, 136,17, 136,57, 153,91, 154,80, 155,25 a 157,17  $\delta$ ; NMR ( $CDCl_3$ ) 7,43, 7,31–7,37, 7,09, 6,88, 5,15, 4,67–4,90, 3,89–3,99, 3,67–3,74, 3,66, 3,25 a 2,98  $\delta$ ; MS (CI m/e) = 430 (100%, P+1).

### Příklad 3

(R)-[N-3-[3-fluor-4-(4-morfoliny)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]methanol (III)

Tetrahydrofuran (3,0 ml) se míchal s *t*-amylalkoholem (0,66 ml, 6,03 mmol, 2,00 ekvivalent). Přidalo se butyllithium (1,8 ml, 2,5 M v hexanu, 4,55 mmol, 1,5 ekvivalent) při třepání, přičemž se teplota udržovala pod 2,5 °C.

N-karbobenzoxy-3-fluor-4-morfolinyanilin (II, *J. Med. Chem.*, 39(3), 673 (1996), 0,9942 g, 3,009 mmol, 1,000 ekvivalent) se smíchal s tetrahydrofuranem (3,5 ml). Směs se protřepala a ochladila. Pak se přidala směs lithium *t*-amylátu ke směsi karbamátu vzorce II při teplotě pod 8 °C a promyla se tetrahydrofuranem (1 ml).

Tetrahydrofuran (3,2 ml) se smíchal s S-(+)-3-chlor-1,2-propandiolem (I, 0,299 ml, 3,58 mmol, 1,19 ekvivalent). Směs se ochladila na -16 °C a přidal se *t*-butoxid draselný, zatímco se teplota udržovala pod 10 °C (3,2 ml, 1,0 M v tetrahydrofuranu, 3,2 mmol, 1,07 ekvivalent). Výsledná suspenze se míchala při -14 až 0 °C po dobu 1 hodiny a pak se přidala směs aniontů lithia, při-



čímž obě směsi měly teplotu 0 °C, pak se směs propláchl THF (2 ml). Výsledná suspenze se míchala při teplotě 20–23 °C po dobu 2 hodin a pak se ochladila na 6 °C a přidala se směs monohydrátu kyseliny citronové (0,4459 g, 2,122 mmol, 0,705 ekvivalent) ve vodě (10 ml). Výsledné kapalně fáze se oddělily a nižší vodná fáze se promyla ethylacetátem (12 ml). Organické vrstvy se spojily a rozpouštědlo se odstranilo pod sníženým tlakem dokud nedosáhla váha zbytkové hodnoty 9,73 g. Přidal se heptan (10 ml) a voda (5 ml) a rozpouštědlo se odstranilo pod sníženým tlakem dokud nezůstal konečný objem 5 ml. Vysrážený produkt se vyloučil filtrací ve vakuu a promyl vodou (7 ml). Vysrážený produkt se vysušil proudem dusíku, čímž vznikla titulní sloučenina, TLC (chloroform/methanol, 95/5)  $R_f = 0,23$ ; CMR ( $CDCl_3$ ) 46,42, 51,01, 62,58, 73,07, 107,29, 107,64, 113,94, 118,80, 118,85, 128,28, 128,61, 133,15, 133,29, 136,26, 136,38, 153,82, 154,92 a 157,08  $\delta$ ; NMR ( $CDCl_3$ ) 7,42, 7,32–7,37, 7,10, 4,67–4,75, 3,90–4,00, 3,86, 3,70–3,73, 3,44 a 3,03  $\delta$ ; MS (EI, m/e) = 296.

Výsledný produkt se může případně extrahovat dichlormethanem. Rozpouštědlo se odstraní pod sníženým tlakem. Pevné látky se rozpustí v ethylacetátu, přidá se heptan, směs se ochladí a tak se získá titulní sloučenina.

20 Příklad 4

(R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol (III)

Roztok *t*-amylalkoholu (75 ml, 60,3 g, 0,68 m) a heptanu (75 ml) se míchal a ochladil na -10 °C. Směs reagovala s *n*-butyllithiem v heptanu (1,6 M, 0,46 m, 290 ml) po dobu 30 minut při teplotě < 10 °C. Po 30 minutách se přidala směs lithium *t*-amylátu ke směsi N-karbobenzoxy-3-fluor-4-(N-karbobenzoxypiperazinyl)anilinu (II, 100 g, 0,22 m) a dimethylacetamidu (300 ml) o teplotě 0 °C, zatímco teplota se udržovala na hodnotě < 10 °C. Směs se míchala po dobu 30 minut, pak reagovala s S-(+)-3-chlor-1,2-propandiolem (I, 22 ml, 0,26 m). Směs se přestala ochlazovat a ponechala se ohřát na 20–25 °C. Reakce se sledovala pomocí TLC a ukončila se po 8 hodinách. Reakční směs se vlila do směsi methanolu (700 ml), vody (700 ml) a kyseliny octové (40 ml) a míchala se po dobu 30 minut při teplotě 20–25 °C, pak se ochladila na 0 °C a míchala se dalších 30 minut. Směs se zfiltrovala, promyla vodným methanolem (50/50) a vysušila pod sníženým tlakem při teplotě 45 °C, čímž vznikla titulní sloučenina, TLC (silikagel; methanol/dichlormethan, 5/95)  $R_f = 0,5$ . (90,3 % výtěžek).

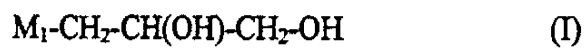
40 Příklad 5

(R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol (III)

Směs N-karbobenzoxy-3-fluoro-4-(N-karbobenzoxypiperazinyl)anilinu (II, 2,014 g, 4,345 mmol) a THF (10 ml) se ochladila na -20 °C. V oddělené baňce reagoval roztok *t*-amylalkoholu (0,71 ml, 6,48 mmol) v THF (10 ml) při -33 °C s *n*-butyllithiem v heptanu (13,65 hmotnostních %, 2,53 g, 5,38 mmol), přičemž se teplota směsi udržovala na hodnotě menší než -20 °C. Výsledný roztok *t*-amylátu lithného (I) se pak přidal ke směsi N-karbobenzoxy-3-fluor-4-(N-karbobenzoxypiperazinyl)anilinu, přičemž se teplota udržovala na hodnotě menší než -20 °C a směs se promyla THF (4 ml). K výsledné směsi o teplotě -28 °C se pak přidal S-glycidol (IV, 0,3360 g, 4,536 mmol). Směs se pak míchala při teplotě -20 °C po dobu 1,5 hodiny, a dále při teplotě -16 °C po dobu 17 hodin, při teplotě 11 °C 4 hodiny a při teplotě -1 °C po dobu 2 hodin, HPLC pak ukázalo, že retenční čas hlavní složky odpovídá hodnotě titulní sloučeniny (90,4 % plochy na 254 nm detekce; retenční čas - 1,30 minut; sloupec - Zorbax RX C8, 250 X 4,6 mm; mobilní fáze = 650 ml acetonitrilu, 1,85 ml triethylaminu, 1,30 ml kyseliny octové a

potřebný přídavek vody ke vzniku 1000 ml; proudový průměr = 3 ml/min) jak ukazuje TLC (silikagel; methanol/chloroform 10/90)  $R_f = 0,60$ .

5 Schéma A



+



nebo

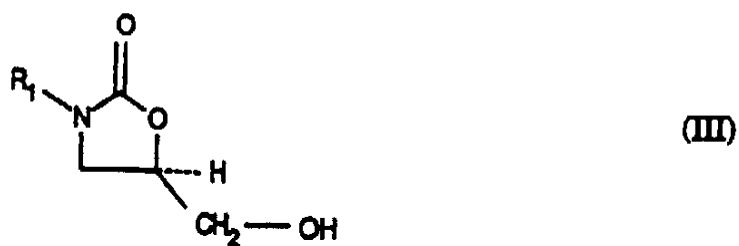


Schéma B



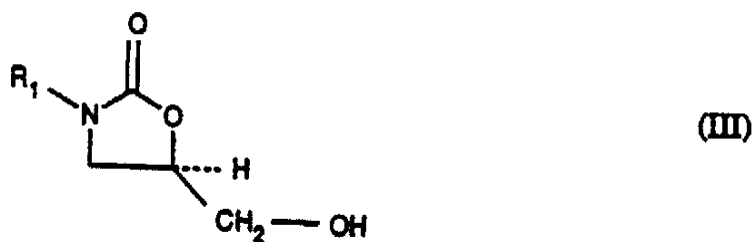
5

kde atomy uhlíku označené \* jsou všechny vázány na stejný atom kyslíku (-O-) a tvoří tak tři členný známý jako epoxid.

+



nebo

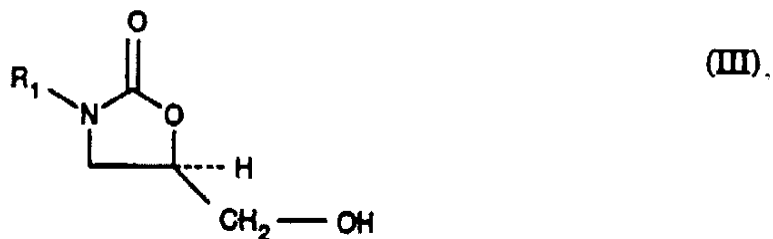


10

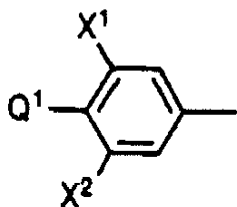
PATENTOVÉ NÁROKY

5

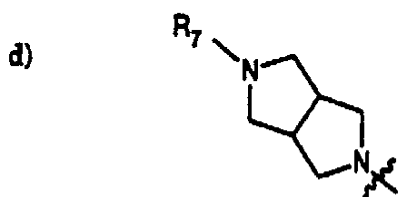
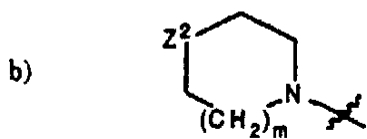
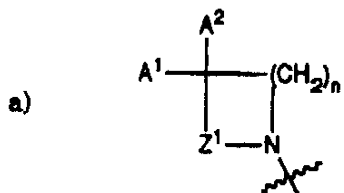
1. Způsob přípravy 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonů obecného vzorce III

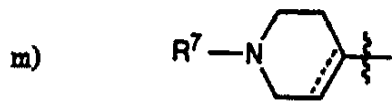
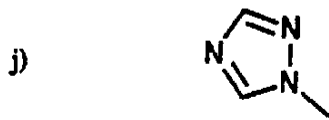


10 kde R<sub>1</sub> je:



15 kde X<sup>1</sup> je -H nebo -F,  
 kde X<sup>2</sup> je -H nebo -F,  
 kde Q<sup>1</sup> je:





Q<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> spolu tvoří:



kde  $Z^1$  je:

- 5 a)  $-\text{CH}_2-$ ,  
 b)  $-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{CH}_2-$ ,  
 c)  $-\text{C}(\text{O})-$  nebo  
 d)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,

kde  $Z^2$  je:

- 10 a)  $-\text{O}_2\text{S}-$ ,  
 b)  $-\text{O}-$ ,  
 c)  $-\text{N}(\text{R}^7)-$ ,  
 d)  $-\text{OS}-$  nebo  
 e)  $-\text{S}-$ ,

15 kde  $Z^3$  je:

- a)  $-\text{O}_2\text{S}-$ ,  
 b)  $-\text{O}-$ ,  
 c)  $-\text{OS}-$  nebo  
 d)  $-\text{S}-$ ,

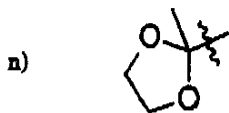
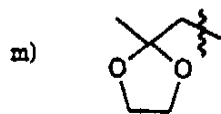
20

kde  $A^1$  je:

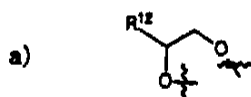
- a)  $\text{H}-$  nebo  
 b)  $\text{CH}_3-$ ,

25 kde  $A^2$  je:

- a)  $\text{H}-$ ,  
 b)  $\text{HO}-$ ,  
 c)  $\text{CH}_3-$ ,  
 d)  $\text{CH}_3\text{O}-$ ,  
 30 e)  $\text{R}^2\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ,  
 f)  $\text{R}^3\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ,  
 g)  $(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{alkyl}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ,  
 h)  $\text{HO}-\text{CH}_2-$ ,  
 i)  $\text{CH}_3\text{O}-\text{NH}-$ ,  
 35 j)  $(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{alkyl}-\text{O}_2\text{C}-$ ,  
 k)  $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-$ ,  
 l)  $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ .



40  $A^1$  a  $A^2$  spolu tvoří:



kde  $\text{R}^2$  je:

- 5 a) H-,  
b)  $\text{CH}_3-$ ,  
c) fenylo- $\text{CH}_2-$  nebo  
d)  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ,

kde  $\text{R}^3$  je:

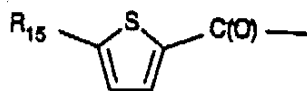
- 10 a)  $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ alkyl nebo  
b) fenylo-

kde  $\text{R}^4$  je:

- 15 a) H- nebo  
b)  $\text{HO}-$ ,

kde  $\text{R}^6$  je:

- 20 a)  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ,  
b)  $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ ,  
c)  $\text{Cl}_2\text{CH}-\text{C}(\text{O})-$ ,  
d)  $\text{HOCH}_2-\text{C}(\text{O})-$ ,  
e)  $\text{CH}_2\text{SO}_2-$ ,  
f)



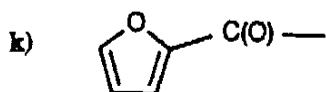
25

- g)  $\text{F}_2\text{CH}-\text{C}(\text{O})-$ ,



30

- i)  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ ,  
j)  $\text{H}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ ,



35

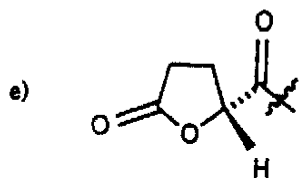
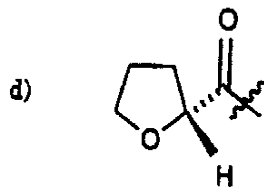
- l)  $\text{HC}=\text{C}-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$  nebo  
m) fenylo- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ ,

kde  $\text{R}^7$  je

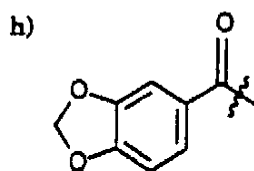
- a)  $\text{R}^2\text{O}-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-$ ,

b)  $R^3O-C(O)-$ ,

c)  $R^8-C(O)-$ .



5 f)  $H_3C-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$ ,  
g)  $R^9-SO_2-$ ,



i)  $HO-CH_2-C(O)-$ ,

j)  $R^{16}-(CH_2)_2-$ ,

10 k)  $R^{13}-C(O)-O-CH_2-C(O)-$ ,

l)  $(CH_3)_2N-CH_2-C(O)-NH-$ ,

m)  $NC-CH_2-$  nebo

n)  $F_2-CH-CH_2-$ ,

15 kde  $R^8$  je:

a)  $H-$ ,

b)  $(C_1 - C_4)$ alkyl,

c) aryl- $(CH_2)_p$ ,

d)  $ClH_2C-$ ,

20 e)  $Cl_2HC-$ ,

f)  $FH_2C-$ ,

g)  $F_2HC-$  nebo

h)  $(C_3 - C_6)$ cykloalkyl,

25 kde  $R^9$  je:

a)  $-CH_3$ ,

b)  $-CH_2Cl$ ,

c)  $-CH_2CH=CH_2$ ,

d) aryl nebo

30 e)  $-CH_2CN$ ,

kde  $R^{10}$  je  $H-$  nebo  $CH_3-$ ,

kde  $R^{11}$  je  $H-$  nebo  $CH_3-$ ,

35

kde  $R^{12}$  je:

a)  $H-$ ,

b)  $CH_3O-CH_2O-CH_2-$  nebo



c) HOCH<sub>2</sub>-,

kde R<sup>13</sup> je:

- 5 a) CH<sub>3</sub>-,  
 b) HOCH<sub>2</sub>-,  
 c) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-fenyl nebo  
 d) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-.

kde R<sup>14</sup> je:

- 10 a) HO-,  
 b) CH<sub>3</sub>O-,  
 c) H<sub>2</sub>N-,  
 d) CH<sub>3</sub>O-C(O)-O-,  
 e) CH<sub>3</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>-C(O)-O-,  
 15 f) fenyl-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C(O)-O-,  
 g) HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-,  
 h) CH<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- nebo  
 i) CH<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>-O-.

20 kde R<sup>15</sup> je:

- a) H- nebo  
 b) Cl,

kde R<sup>16</sup> je:

- 25 a) H<sub>2</sub>O-,  
 b) CH<sub>3</sub>O- nebo  
 c) F,

kde m je 0 nebo 1,

30

kde n je 1 až 3,

kde p je 0 nebo 1,

35 kde aryl je fenyl buď nesubstituovaný nebo substituovaný jedním z následujících substituentů:

- a) -F,  
 b) -Cl,  
 c) -OCH<sub>3</sub>,  
 d) -OH,  
 40 e) -NH<sub>2</sub>,  
 f) -(C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>)alkyl,  
 g) -O-C(O)-OCH<sub>3</sub> nebo  
 h) -NO<sub>2</sub> a jejich chráněné formy,

45 **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že reaguje hydroxysloučenina vybraná buď z enantiomeru nebo ze směsi enantiomerů, glycidolu a hydroxysloučenin obecného vzorce I

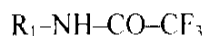


50 kde M<sub>1</sub> je -Cl, -Br nebo -O-SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>, s karbamátem obecného vzorce IIA



nebo s trifluoracetamidem obecného vzorce IIB

55



( IIB ).

kde  $R_1$  je definováno výše, kde  $-O-M_2$  je báze, jejíž kyselina má pKa mezi 8 a 24. v přítomnosti kationtu lithia a báze, jejíž konjugovaná kyselina má pKa větší než 8.

5

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že hydroxysloučenina je glycidol.

3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že glycidol je (S)-enantiomer.

10

4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že hydroxysloučenina je dihydroxysloučenina vzorce I.

5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že dihydroxysloučenina I reaguje s cyklizačním činidlem dříve než je sloučena s karbamátem IIA nebo trifluoracetamidem IIB.

15

6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že cyklizační činidlo je báze, jejíž kyselina má pKa větší než 7.

20

7. Způsob přípravy podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že cyklizačním činidlem je butoxid sodný, draselný nebo lithný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, uhličitán draselný, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, amylát lithný, sodný a amylát draselný.

8. Způsob podle jakéhokoliv z nároků 4 až 7, **vyznačující se tím**, že  $M_1$  je  $-Cl$ .

25

9. Způsob podle jakéhokoliv z nároků 4 až 8, **vyznačující se tím**, že dihydroxysloučenina I je (S)-enantiomer.

10. Způsob podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že dihydroxysloučenina I je (S)-(+)-3-chlor-1,2 propandiol.

30

11. Způsob podle jakéhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že hydroxysloučenina reaguje s karbamátem IIA a  $M_2$  je vybrán z:

$C_1-C_{20}$  alkyl,

$C_3-C_7$  cykloalkyl,

35

$C_6H_5$  – případně substituovaný jedním nebo dvěma:

$C_1-C_3$  alkyl,

F-, Cl-, Br-, I-,

$CH_2=CH-CH_2-$ ,

$CH_3-CH=CH-CH_2-$ ,

40

$(CH_3)_2C-CH-CH_2-$ ,

$CH_2=CH$  ,

$C_6H_5-CH=CH-CH_2-$ ,

$C_6H_5-CH_2-$  případně substituovaný na  $C_6H_5$  - jedním nebo dvěma  $-Cl$ ,  $C_1-C_4$  alkyl,

$-NO_2$ ,

45

$-CN$ ,  $-CF_3$ ,

9-fluorenylmethyl,

$(Cl)_3C-CH_2-$ ,

2-trimethylsilylethyl,

$C_6H_5-CH_2-CH_2-$ ,

50

1-adamantyl,

$(C_6H_5)_2CH-$ .

CH≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,  
2-furanylmethyl,  
izobornyl.

- 5 **12.** Způsob podle nároku 11, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že M<sub>2</sub> je C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl nebo benzyl.
- 13.** Způsob přípravy podle jakéhokoli předcházejícího nároku, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že R<sub>1</sub> je fenyl substituovaný jedním -F a jednou substituovanou amino skupinou.
- 10 **14.** Způsob podle nároku 13, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že R<sub>1</sub> je:  
3-fluor-4-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperazinyl]fenyl nebo 3-fluor-4-(4-morfolinyl)fenyl.
- 15.** Způsob podle jakéhokoli předcházejícího nároku, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že M<sub>2</sub>O nebo báze M<sub>2</sub>OH je vybrána ze skupiny C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkoxy sloučenin sestávající z:
- 15 uhličitanu,  
methyl, sek-butyl a *t*-butyl karbanionů,  
tri(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl)aminů,  
konjugované báze karbamátu (II),  
1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu,  
20 1,5-diazabicyklo[4,3,0]on-5-enu,  
N-methylmorfolinu a  
2,2,2-trichlorethoxidu,  
Cl<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-O .
- 25 **16.** Způsob přípravy podle nároku 15, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že báze je C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> alkoxy sloučenina.
- 17.** Způsob podle jakéhokoli předcházejícího nároku, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že R<sub>1</sub> má alkoholovou skupinu chráněnou skupinou:
- 30 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyl,  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-,  
CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-,  
CH<sub>3</sub>-,  
S-CH<sub>2</sub>-,  
35 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-,  
tetrahydropyranyl,  
CH<sub>3</sub>CH(-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-,  
*p*-methoxybenzyl,  
*p*-methoxyfenyl,  
40 *p*-nitrobenzyl,  
(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>C .  
(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-,  
(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-,  
[CH<sub>3</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si- a  
45 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si-.
- 18.** Způsob přípravy podle jakéhokoli předcházejícího nároku, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že ochranná forma R<sub>1</sub> je skupina chránící amino skupinu vybraná ze skupiny sloučenin sestávající z:

- (I) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl,  
 (II) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-,  
 (III) (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>C-,  
 (IV) R<sub>a</sub>-CO-, kde R<sub>a</sub> je (A) H-, (B) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, (C) C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> cykloalkyl, (D) (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyl)-O-,  
 5 (E) Cl<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-O-, (F) H<sub>2</sub>C=CH-CH<sub>2</sub>-O-, (G) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-O-, (H) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, (I)  
*p*-methoxyfenyl-CH<sub>2</sub>-O-, (J) *p*-nitrofenyl-CH<sub>2</sub>-O-, (K) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-O-, (L) CH<sub>3</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-, (M)  
 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-O-, (V) R<sub>b</sub>-SO<sub>2</sub>-, kde R<sub>b</sub> je: (A) (C<sub>1</sub> alkyl)-, (B) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, (C) *p*-methylfenyl- a (D)  
 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-.
- 10 **19.** Způsob přípravy podle nároku 18, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že skupina chránící amino-  
 skupinu je benzyloxykarbonyl.

15

---

 Konec dokumentu
 

---