

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2007-88

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 263/20 (2006.01)
C07D 263/26 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.03.1997**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.04.1996**
(32) Číslo prioritní přihlášky: **1996 015499**
(32) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **25.01.2017**
(Věstník č. 4/2017)
(86) PCT číslo: **PCT/US1997/003458**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1997/037980**

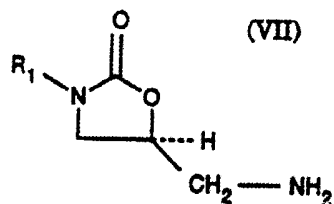
(71) Přihlašovatel:
PFIZER INC., 48105 Ann Arbor, MI, US

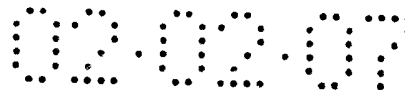
(72) Původce:
Bruce A. Pearlman, Kalamazoo, MI, US
William R. Parrault, Kalamazoo, MI, US
Michael R. Barbachyn, Kalamazoo, MI, US
Peter R. Manninen, Portage, MI, US
Dana S. Toops, Kalamazoo, MI, US
David J. Houser, Portage, MI, US
Thomas J. Fleck, Scotts, MI, US

(74) Zástupce:
KANIA, SEDLÁK, SMOLA
Patentová a známková kancelář, Ing. František
Kania, Mendlovo nám. 1a, 603 00 Brno

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob přípravy 5-aminomethyl
substituovaných oxazolidinonaminů**

(57) Anotace:
Řešení se týká způsobu přípravy substituovaných oxazolidinonaminů obecného vzorce VII, které jsou vhodné pro přípravu oxazolidinonových antibakteriálních farmaceutických přípravků.





Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy substituovaných oxazolidinonaminů (VII), které jsou vhodné pro přípravu oxazolidinonových antibakteriálních farmaceutických přípravků (VIII).

Dosavadní stav techniky

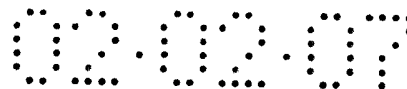
US patenty 5 164 510, 5 182 403 a 5 225 565 uveřejňují 5'-indolinyloxazolidinony, 3-(5'-indazolyl)oxazolidinony, 3-(kondenzovaný kruh substituovaných) fenylloxazolidinonů používaných jako antibakteriální činidla.

US patenty 5 231 188 a 5 247 090 popisují různé tricyklické [6,5,5] a [6,6,5]-kondenzované kruhy oxazolidinonů vhodné jako antibakteriální činidla.

Mezinárodní publikace W093/09103 pojednávají o mono- a di-halogenfenyl oxazolidinonových antibakteriálních činidlech, které jsou pro svůj antibakteriální účinek vhodnými farmaceutickými přípravky.

US patenty 4 150 029, 4 250 318, 4 476 136, 4 340 606 a 4 461 773 popisují přípravu 5-hydroxymethyloxazolidinonů z aminů ($R-NHX_1$, kde X_1 je -H nebo p-toluenesulfonyl) a R,S-glycidol ($C^*H_2-O-C^*H-CH_2-OH$, kde jsou atomy uhlíku označené * spojeny v cyklu a tvoří epoxid). Směs enantiomerů vznikající tímto procesem (představovaná vzorcem $R-NH-CH_2-CHOH-CH_2-OH$) se dělí frakční krystalizací solí kyseliny mandlové. Enantiomerně čistý R-diol je pak konvertován na odpovídající 5R-hydroxymethyl substituované oxazolidinony (III) kondenzací s diethyl esterem kyseliny uhličitě v přítomnosti metoxidu sodného. Tyto 5R-hydroxymethyl substituované oxazolidinony jsou užívány jako syntetické prekurzory farmaceuticky používaných oxazolidinonů. Ovšem z důvodů velkého počtu kroků je tento postup neatraktivní.

J. Med. Chem., 32, 1673 (1989), *Tetrahedron* 45, 1323 (1989) a US patent 4 948 801 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-butiryloxymethyl 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.



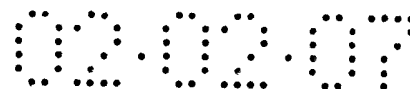
Abstracts of Papers, 206th National Meeting of American Chemical Society, Chicago, IL, srpen 1993; American Chemical Society: Washington, DC 1993; ORGN 089; *J. Med. Chem.* 39, 673 (1996); *J. Med. Chem.* 39, 680 (1996); PCT přihlášky WO93/09103, WO93/07271 a WO93/23384; WO95/07271 a WO93/23384, PCT přihlášky PCT/U595/12751 a PCT/US95/10992; *Abstracts of Papers*, 35th 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*, 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, září 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract No. F207; *Abstracts of Papers*, 35th 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*, 35th 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, diisopropylamidem lithným nebo hexamethylsilazidem lithným při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, čímž vzniká glycidyl butyrát při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, po zahřátí na $20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ vznikají 5-hydroxymethyl substituované oxazolidinony (III), ester je štěpen během reakce.

US patenty 4 062 862 a 4 236 012 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 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ po několik hodin.“

Kanadský patent 681 830 popisuje postup přípravy oxazolidinonů, který sestává z reakce aryetheru glycidolu s primárním karbamátem v přítomnosti alkalického katalyzátoru (s výhodou lithium amid nebo lithium hydroxid). Postup probíhá „s výhodou při teplotě v rozmezí od $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $165\text{ }^{\circ}\text{C}$ “. Produktem jsou aryletery 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonů a výtěžek je malý (40-78%).

J. Am Chem. Soc., 64, 1291 (1942) a US Patent 3 547 951 popisuje metodu přeměny primárních alkoholů na aminy, která zahrnuje reakci s methansulfonylchloridem, čímž vzniká mesylát, který dále reaguje s bezvodým amoniakem při pokojové teplotě v zapečetěné nádobě při vysokém tlaku.

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.

Mezinárodní publikace W095/07271 popisuje amonolýzu oxazolidinonových mesylátů.

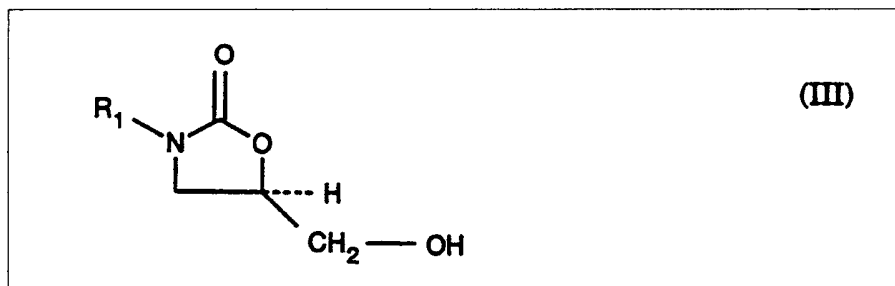
US patent 4 476 136 popisuje metodu transformace 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonů (III) na odpovídající 5(S)-aminomethyl substituované oxazolidinony (VII), která zahrnuje reakci s methansulfonylchloridem a následně s ftalimidem draselným a s hydrazinem. Tímto postupem vznikají vedlejší produkty, které je obtížné oddělit od požadovaného produktu.

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 platičtý/vodík, dále acetanhydridem nebo acetylchloridem, čímž vzniká požadovaný 5(S)-acetamidomethyl substituovaný oxazolidinon. Je známo, že azid sodný je nebezpečně výbušná látka.

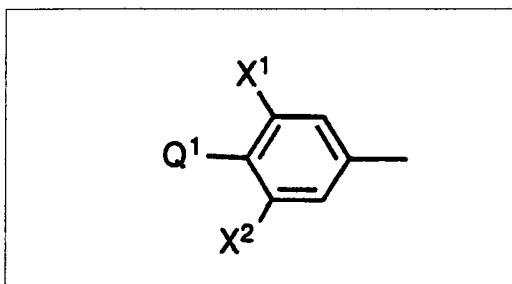
US patent 5 210 303 popisuje proces přeměny různých substituovaných benzylchloridů na odpovídající benzylaminy zahříváním s vodným amoniakem v přítomnosti aromatických aldehydů, které potlačují dialkylaci. Dialkylované nečistoty je obecně obtížné odstranit, viz *Chem. Lett.*, 1057 (1978).

Podstata vynálezu

Vynález popisuje způsob přípravy 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonů vzorce (III)



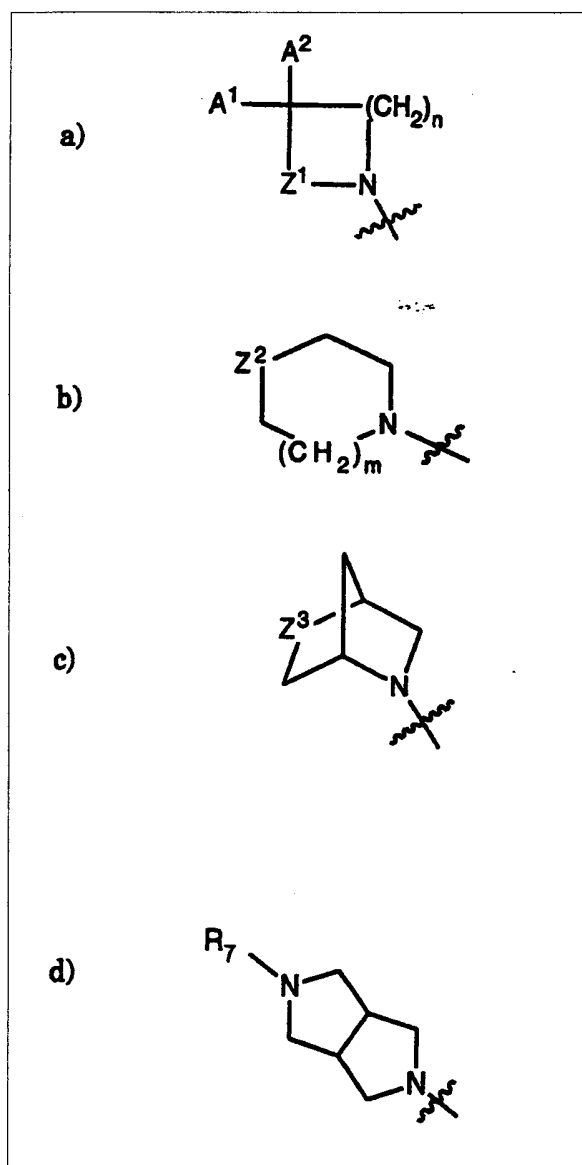
kde R_1 je:

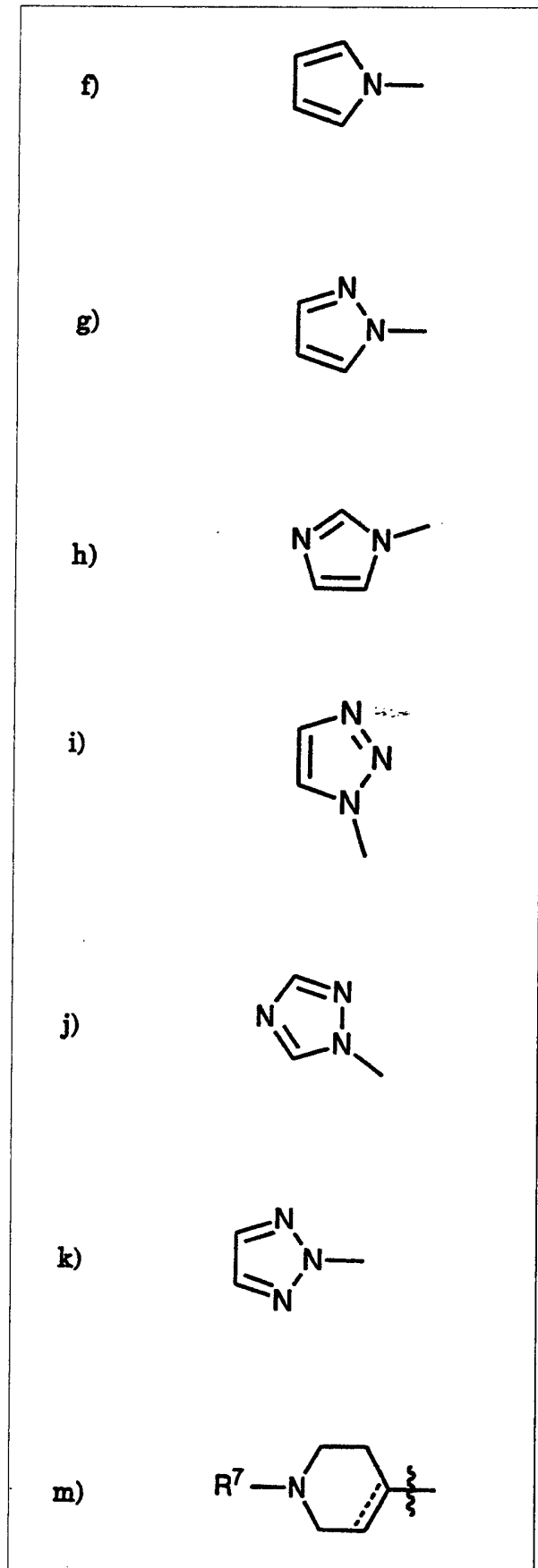


kde X^1 je -H nebo -F,

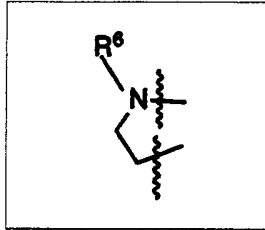
kde X^2 je -H nebo -F,

kde Q^1 je:





Q¹ a X² spolu tvoří:



kde Z¹ je:

- a) -CH₂-,
- b) -CH(R⁴)-CH₂-,
- c) -C(O)- nebo
- d) -CH₂CH₂CH₂-,

kde Z² je:

- a) -O₂S-,
- b) -O-,
- c) -N(R)-,
- d) -OS- nebo
- e) -S-,

kde Z³ je:

- a) -O₂S-,
- b) -O-,
- c) -OS- nebo
- d) -S-

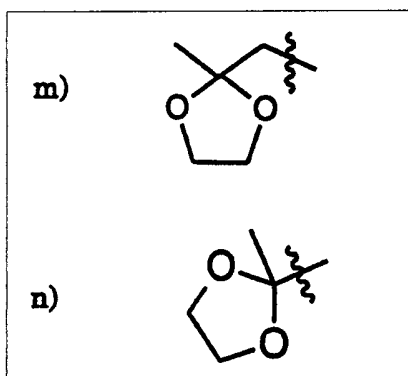
kde A¹ je:

- a) H- nebo
- b) CH₃,

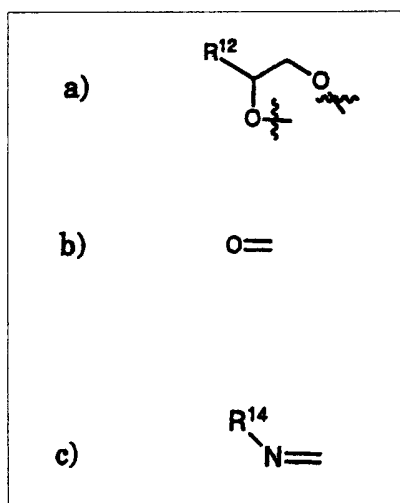
kde A² je:

- a) H-,
- b) HO-,
- c) CH₃-,
- d) CH₃O-,
- e) R²O-CH₂-C(O)-NH-,
- f) R³O-C(O)-NH-,
- g) (C₁ - C₂)alkyl-O-C(O)-,

- h) $\text{HO-CH}_2\text{-}$,
 i) $\text{CH}_3\text{O-NH-}$,
 j) $(\text{C}_1 - \text{C}_3)\text{alkyl-O}_2\text{C-}$,
 k) $\text{CH}_3\text{-C(O)-}$,
 l) $\text{CH}_3\text{-C(O)-CH}_2\text{-}$,



A^1 a A^2 spolu tvoří:



kde R^1 je:

- a) $-\text{CHO}$,
 b) $-\text{COCH}_3$,
 c) $-\text{COCHCl}_2$,
 d) $-\text{COCHF}_2$,
 e) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$,
 f) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ nebo
 g) $-\text{COCH}_2\text{OH}$,

kde R^2 je:

- a) H-,
- b) CH_3 -,
- c) fenyl- CH_2 - nebo
- d) $CH_3C(O)$ -,

kde R^3 je:

- a) $(C_1 - C_3)$ alkyl- nebo
- b) fenyl,

kde R^4 je:

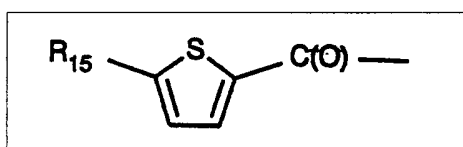
- a) H- nebo
- b) HO -,

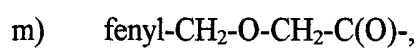
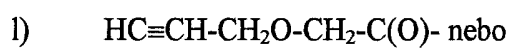
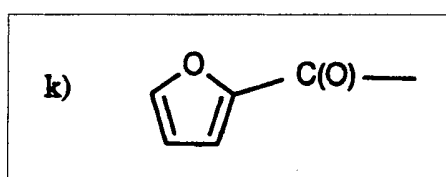
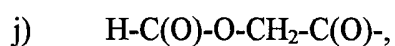
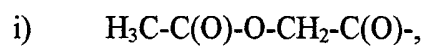
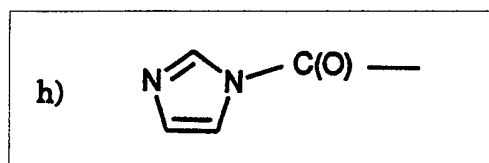
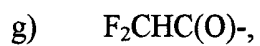
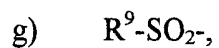
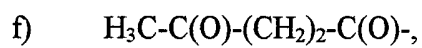
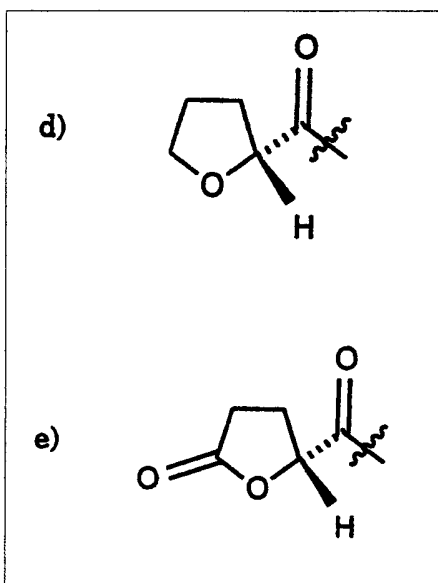
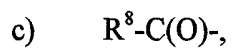
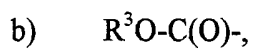
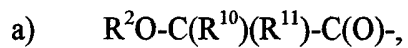
kde R^5 je:

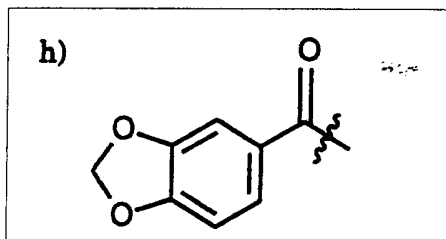
- a) H-,
- b) $(C_1 - C_3)$ alkyl-,
- c) $CH_2=CH-CH_2$ - nebo
- d) $CH_3-O-(CH_2)_2$ -,

kde R^6 je:

- a) $CH_3-C(O)$ -,
- b) $H-C(O)$ -,
- c) $Cl_2CH-C(O)$ -,
- d) $HOCH_2-C(O)$ -,
- e) CH_3SO_2 -,
- f)



kde R^7 je



- i) HO-CH₂-C(O)-,
- j) R¹⁶-(CH₂)₂-,
- k) R¹³-C(O)-O-CH₂-C(O)-,
- l) (CH₃)₂N-CH₂-C(O)-NH-,
- m) NC-CH₂ nebo
- n) F₂-CH-CH₂-,

kde R⁸ je:

- a) H-,
- b) (C₁ - C₄)alkyl,
- c) aryl-(CH₂)_p,
- d) ClH₂C-,
- e) Cl₂HC-,
- f) FH₂C-,
- g) F₂HC- nebo
- h) (C₃ - C₆)cykloalkyl,

kde R⁹ je:

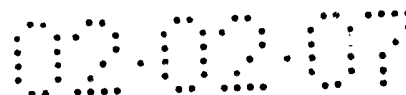
- a) -CH₃,
- b) -CH₂Cl,
- c) -CH₂CH=CH₂,
- d) aryl nebo
- e) -CH₂CN,

kde R¹⁰ je H- nebo CH₃-,

kde R¹¹ je H- nebo CH₃-,

kde R¹² je:

- a) H-,
- b) CH₃O-CH₂O-CH₂- nebo
- c) HOCH₂-,



kde R^{13} je:

- a) CH_3- ,
- b) HOCH_2- ,
- c) $(\text{CH}_3)_2\text{N-fenyl}$ nebo
- d) $(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2-$,

kde R^{14} je:

- a) HO- ,
- b) $\text{CH}_3\text{O-}$,
- c) $\text{H}_2\text{N-}$,
- d) $\text{CH}_3\text{O-C(O)-O-}$,
- e) $\text{CH}_3\text{-C(O)-O-CH}_2\text{-C(O)-O-}$,
- f) $\text{fenyl-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(O)-O-}$,
- g) $\text{HO-(CH}_2)_2\text{-O-}$,
- h) $\text{CH}_3\text{O-CH}_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-}$ nebo
- i) $\text{CH}_3\text{O-CH}_2\text{-O-}$,

kde R^{15} je:

- a) H- nebo
- b) Cl- ,

kde R^{16} je:

- a) HO- ,
- b) CH_3O nebo
- c) F ,

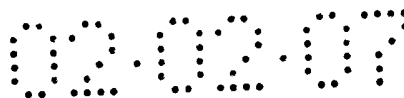
kde m je 0 nebo 1,

kde n je 1 až 3,

kde p je 0 nebo 1;

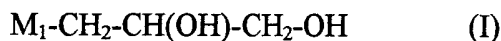
kde aryl je fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný jedním z následujících:

- a) $-\text{F}$,
- b) $-\text{Cl}$,
- c) $-\text{OCH}_3$,
- d) $-\text{OH}$,
- e) $-\text{NH}_2$,
- f) $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$,
- g) $-\text{O-C(O)-OCH}_3$ nebo



h) $-\text{NO}_2$ a jejich chráněné formy, které vznikají za účasti hydroxy sloučeniny, vybraných ze skupiny:

(a) (S)-, (R)- dihydroxy sloučenina vzorce (I)

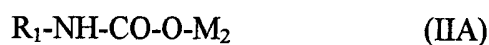


nebo jakákoliv jejich směs, kde M_1 je $-\text{C}_1$, $-\text{Br}$ nebo $-\text{O-SO}_2\text{-}\phi\text{-CH}_3$ nebo

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



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

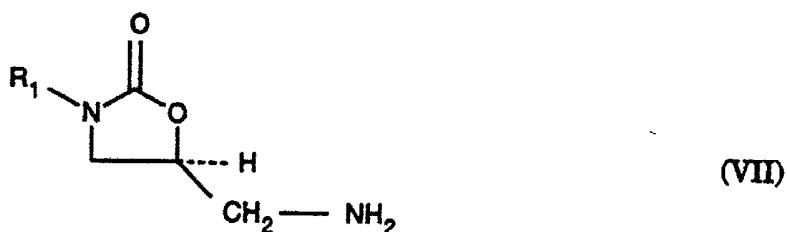


nebo trifluoracetamid vzorce (IIB)



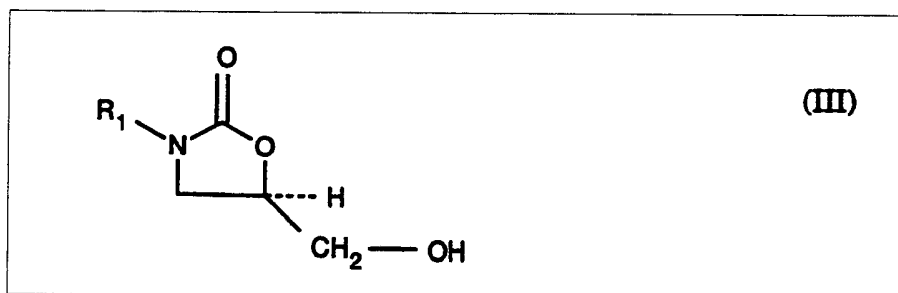
v přítomnosti kationtu lithia a báze, jejíž konjugovaná kyselina má pK_a větší než asi 8, kde $-\text{O-M}_2$ je báze, jejíž kyselina má pK_a mezi asi 8 a asi 24, a kde R_1 je uvedeno výše.

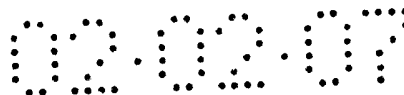
Vynález se dále týká způsobu přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů vzorce (VII)



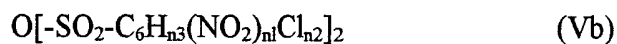
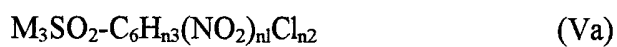
kde R_1 je uvedené výše, způsob zahrnuje

(1) reakci 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonalkoholů vzorce (III)





kde R_1 je uvedeno výše, se sulfonylačním činidlem vybrán ze skupiny sestávající ze sloučenin vzorce (Va - Vd)



kde n_1 je 0, 1 nebo 2;

kde n_2 je 0 až 4 za předpokladu, že:

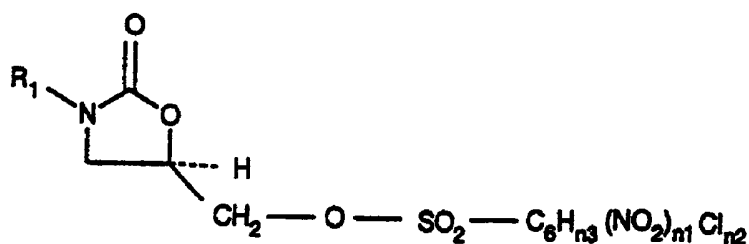
pokud n_1 je 0, n_2 je 2, 3 nebo 4,

pokud n_1 je 1, n_2 je 0 nebo 1,

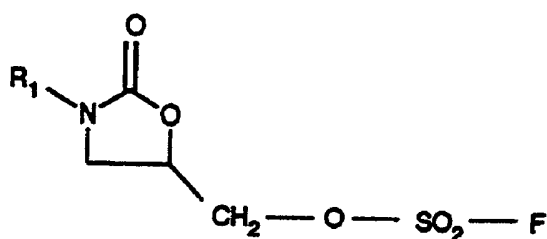
pokud n_1 je 2, n_2 je 0;

kde n_3 je 5 - ($n_1 + n_2$);

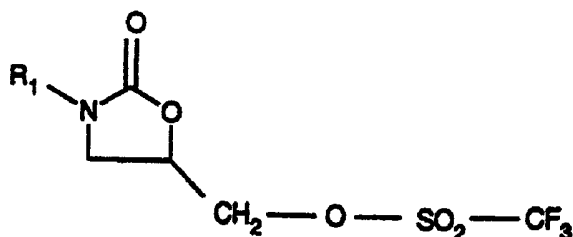
kde M_3 je Cl- nebo Br- , čímž vzniká odpovídající oxazolidinonový sulfonát vzorce (VIa - VIId)



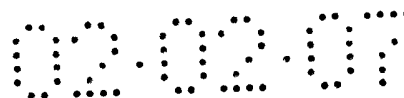
(VIa nebo VIb)



(VIc)



(VIId)



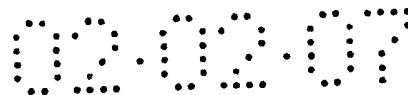
(2) při reakci navázaného oxazolidinonsulfonátu (VIa - VIId) s amoniakem při tlaku menším než asi 206,7 kPa.

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

5-hydroxymethyl substituované oxazolidinonalkoholy (III) jsou vhodné meziproducty pro přípravu 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII), které se mohou acylovat na přípravu farmaceuticky vhodných 5-acylamidomethyl substituovaných oxazolidinonových (VIII) antibakteriálních látek. 5(R), 5(S)-acylamidomethyl substituované oxazolidinony (VIII) a jejich směsi se mohou vyrobit díky enantiomernímu centru. (S)-enantiomer 5-acylamidomethyl substituovaného oxazolidinonu (VIII) má antibakteriální aktivitu, (R)-enantiomer ji nemá. 5(S)-enantiomer aminomethyl substituovaného oxazolidinonaminu (VII) je vyrobený z 5(R)-enantiomeru hydroxymethyl substituovaného oxazolidinonalkoholu (III), který je vyrobený z (S)-dihydroxy sloučeniny (I) nebo (S)-glycidolu (IV). Proto tedy požadovanou a výhodnou enantiomerní sekvencí obvykle vznikne enantiomerně čistší (S)-dihydroxysloučenina (I) nebo (S)-glycidol (IV), přičemž vzniká (R)-5-hydroxymethyl substituovaný oxazolidinonalkohol (III), z kterého obvykle vznikne enantiomerně čistý (S)-5-aminomethyl substituovaný oxazolidinonamin (VII), který se převede na enantiomerně čistý (S)-5-acylamidomethyl substituovaný oxazolidinon (VIII).

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 se použitá chemie nárokovaného způsobu s jakýmkoli enantiomerními formami považuje za ekvivalentní nárokovanému způsobu.

Dihydroxysloučeniny $M_1-CH_2-CH(OH)-CH_2-OH$ vzorce (I) a sloučeniny glycidolu, $C^*H_2-C^*H-CH_2-OH$ 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 (I) a glycidol (IV) jsou s výhodou (S)-enantiomery. M_1 je s výhodou Cl-; s výhodou dihydroxy sloučenina (I) podle nároku 5 může být zakoupena komerčně.



Karbamáty $R_1\text{-NH-CO-O-M}_2$ vzorce (IIA) a trifluoracetamid, $R_1\text{-NH-CO-CF}_3$ 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_2 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 a asi 24. M_2 jsou s výhodou:

$C_{1\text{-}20}$ alkyl,

$C_3\text{-}C_7$ cykloalkyl,

ϕ - volitelně substituovaný jedním nebo dvěma $C_1\text{-}C_3$ alkyl nebo F-, Cl-, Br-, I-

$\text{CH}_2\text{=CH-CH}_2\text{-}$,

$\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$,

$(\text{CH}_3)_2\text{C=CH-CH}_2\text{-}$,

$\text{CH}_2\text{=CH-}$,

$\phi\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$,

$\phi\text{-CH}_2\text{-}$ volitelně substituovaný na ϕ - jedním nebo dvěma -Cl, $C_1\text{-}C_4$ alkyl, -NO₂, -CN, -CF₃,

9-fluorenylmethyl,

$(\text{Cl})_3\text{C-CH}_2\text{-}$,

2-trimethylsilylethyl,

$\phi\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,

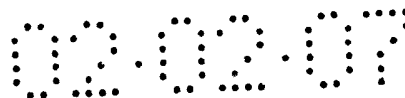
1-adamantyl,

$(\phi)_2\text{CH-}$,

$\text{CH}\equiv\text{C-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$

2-furanylmethyl,

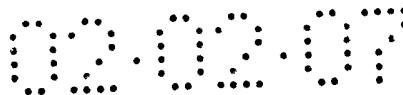
isobornyl, odstupující skupiny jsou výhodněji $C_1\text{-}C_4$ alkyl nebo benzyl. Jiná odstupující skupina, která má podobnou funkci, je považována za ekvivalent skupin uvedených výše. Karbamát (IIA) a trifluoracetamid (IIB) nesou aromatickou / hétéroaromatickou skupinu ($R_1\text{-}$) 5-hydroxymethyl 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-(benzyloxykarbonyl)-1-piperazinyl]-fenyl nebo 3-fluor-4-(4-morfolinyl)-fenyl. V závislosti na určitých substituentech u R_1 mohou být skupiny chráněny, jak je známo odborníkům v dané oblasti, 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 oxazolidinonalkoholů (III). Nechráněný alkohol nebude obecně interferovat v reakci dihydroxyloučeniny (I) nebo glycidolu (IV) s karbamátem (IIA) nebo trifluoracetamidem (IIB) za vzniku 5-hydroxymethyl substituované oxazolidinonalkoholy (III). Nechráněný alkohol však bude významně zasahovat do přeměny 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonových alkoholů (III) na odpovídající 5-aminomethyl substituované oxazolidinonové aminy (VII), 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_5 alkyl, ϕ - CH_2 -, CH_3 -O- CH_2 -, CH_3 -, CH_3 -S- CH_2 -, ϕ - CH_2 -O- CH_2 -, tetrahydropyranyl, $CH_3CH(-O-C_2H_5)$ -, *p*-methoxybenzyl, *p*-methoxyfenyl *p*-nitrobenzyl, $(\phi)_3C$ -, $(CH_3)_3Si$ -, $[CH_3-CH(CH_3)]_3Si$ -, $\phi(CH_3)_2Si$ -. Tyto ochranné skupiny mohou být odstraněny postupem známým odborníkům v dané oblasti. Například, pokud R_1 obsahuje hydroxy substituent, musí být chráněn v průběhu přeměny 5-hydroxymethyl substituovaného oxazolidinonalkoholu (III) na 5-aminomethyl substituovaný oxazolidinamin (VII) nebo 5-acylamidomethyl substituovaný oxazolidinon (VIII). Pokud substituent R_1 obsahuje volný primární nebo sekundární amino substituent, nemusí být chráněn v průběhu vzniku 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonalkoholů (III), ale musí být chráněn v průběhu přeměny 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonalkoholů (III) na odpovídající 5-aminomethyl substituované oxazolidinonaminy (VII) a 5-acylamidomethyl substituované oxazolidinony (VIII). Důvodem je to, že aminoskupina bude vystavena nežádoucí vedlejší reakci v průběhu jednoho nebo více kroků, které jsou zahrnuty v přeměně 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonalkoholů (III) na odpovídající 5-acylamidomethyl substituované oxazolidinony (VIII). Proto je výhodné chránit každý volný amino substituent na místě R_1 před reakcí dihydroxy sloučeniny (I) nebo glycidolu (IV) s karbamátem (IIA) nebo trifluoracetamidem (IIB). Amino ochranné skupiny jsou velmi dobře známy odborníkům v dané oblasti.

Výhodné amino ochranné skupiny jsou:

- (I) C_1 - C_4 alkyl,
- (II) ϕ - CH_2 -,
- (III) $(\phi)_3C$ -,



(IV) $R_a\text{-CO-}$, kde R_a je (A) H-, (B) $C_1\text{-}C_4$ alkyl, (C) $C_5\text{-}C_7$ cykloalkyl, (D) ($C_1\text{-}C_5$ alkyl)-O-, (E) $\text{Cl}_3\text{C-CH}_2\text{-O-}$, (F) $\text{H}_2\text{C=CH-CH}_2\text{-O-}$, (G) $\phi\text{-CH=CH-CH}_2\text{-O-}$, (H) $\phi\text{-CH}_2\text{-O-}$, (I) *p*-methoxyfenyl - $\text{CH}_2\text{-O-}$, (J) *p*-nitrofenyl- $\text{CH}_2\text{-O-}$, (K) $\phi\text{-O-}$, (L) $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-}$, (M) $(\text{CH}_3)_3\text{Si-O-}$,

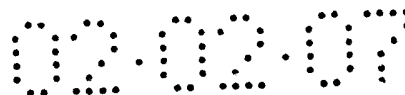
(V) $R_b\text{-SO}_2\text{-}$ kde R_b je: (A) (C_1 alkyl)-, (B) ϕ -, (C) *p*-methylfenyl - a (D) $\phi\text{-CH}_2\text{-}$.
Výhodnou amino ochrannou skupinou je benzyloxykarbonyl, který může být odstraněn katalytickou hydrogenací, jak je známo odborníkům v dané oblasti. Nejedná se o nic nového, pokud jde o používání ochranných skupin v těchto reakcích nebo o podstatu těchto ochranných skupin. Toto všechno je velmi dobře známo odborníkům v dané oblasti. Ochranné skupiny mohou být odstraněny po proběhnutí poslední reakce, při které může být substituent ohrožen nebo může být přenesena dále a odstraněna po následující reakci, jak je známo odborníkům v dané oblasti. Například může být výhodné zachovat ochrannou skupinu až do okamžiku, kdy je dokončen acylační krok, jak je známo odborníkům v dané oblasti. Substituent R_1 může být volitelně modifikován, poté co byly vyrobeny 5-acylamidomethyl substituované oxazolidinony (VIII), v závislosti na typu požadované chemické reakce, jak je známo odborníkům v dané oblasti.

Reakce dihydroxysloučenin (I) nebo glycidolu (IV) buď s karbamáty (IIA) nebo trifluoracetamidy (IIB) dává stejné 5-hydroxymethyl substituované oxazolidinonalkoholy (III). Zda k výrobě určitého 5-hydroxymethyl substituovaného oxazolidinonalkoholu (III) má být použita dihydroxysloučenina (I) nebo glycidol (IV) musí být rozhodnuto 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, a tak dále, jak je známo odborníkům v dané oblasti.

Jeden ze způsobů vynálezu je reakce dihydroxysloučeniny (I) nebo glycidolu (IV) s karbamátem (IIA) nebo trifluoracetamidy (IIB) v přítomnosti kationu lithia (Li^+) a báze, jejíž konjugovaná kyselina má pK_a větší než asi 8.

Způsoby vyžadují asi jeden molární ekvivalent buď dihydroxy sloučeniny (I), nebo glycidolu (IV)/ekvivalent karbamátu (IIA) nebo trifluoracetamidů (IIB). Reakce vyžaduje bázi, jejíž povaha není rozhodující, pokud je dost silná, aby deprotonovala karbamát (II). Funkční báze jsou ty, jejichž konjugovaná kyselina má pK_a větší než asi 8. Výhodné báze zahrnují sloučeniny vybrané ze skupiny sestávající z:

alkoxy sloučeniny s jedním až sedmi uhlíkovými atomy,

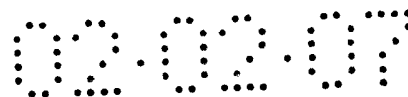


uhličitanu,
 methyly, *sek.*-butylu a *t*-butyl karbanionu,
 tri(alkyl)aminu, kde alkyl skupina představuje 1 až 4 uhlíkové atomy,
 konjugované báze karbamátu (II),
 DBU,
 DBN,
 N-methyl-piperidinu,
 N-methylmorfolinu,
 2,2,2-trichlorethoxidu a

$\text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}^-$; 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 kationů a báze *in situ*.

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 (IIA) nebo trifluoracetamidu (IIB), jak je známo odborníkům v dané oblasti.

Jsou-li výchozím materiálem dihydroxysloučeniny (I), může být výhodné podrobit dihydroxysloučeninu (I) reakci s cyklizujícím činidlem před reakcí s karbamátem (IIA) nebo trifluoracetamidem (IIB). Pojem „cyklizující činidlo“ znamená bázi, která zacyklí dihydroxysloučeninu (I) a glycidol (IV). Funkční cyklizující činidlo zahrnuje báze, jejichž konjugovaná kyselina má pK_a větší než asi 7; výhodná cyklizující činidla jsou butoxid sodný, draselný nebo lithný, hydroxid sodný nebo draselný, uhličitan draselný, DBU, lithium, amylát sodný a draselný; nejvýhodnější je *t*-butoxid draselný. Reakce s výhodou probíhá při teplotě $< 100\text{ }^\circ\text{C}$, výhodněji při teplotě $< 70\text{ }^\circ\text{C}$, ještě výhodněji při teplotě $< 50\text{ }^\circ\text{C}$ a nejvýhodnější je teplota $< 25\text{ }^\circ\text{C}$. Reakce může probíhat při pokojové teplotě (asi od 20 do $25\text{ }^\circ\text{C}$). Při $20\text{ }^\circ\text{C}$ 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



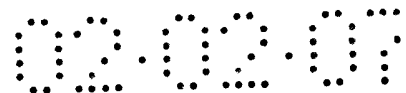
krystalizací ze směsi ethylacetát/heptan (1/2). Benzylalkohol zůstává v roztoku a požadovaný oxazolidinonalkohol je izolován ve formě pevné látky.

Schéma C popisuje způsoby přeměny 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonalkoholů (III) na odpovídající 5-aminomethyl substituované oxazolidinonaminy (VII). Problematika ochrany alkoholových a/nebo amino skupin na místě R_1 byla diskutována výše. 5-hydroxymethyl substituované oxazolidinonalkoholy (III) reagují se sulfonylačním činidlem (V_a - V_d) čtyř typů. Jsou to M_3 -SO₂-C₆H_{n3}(NO₂)_{n1}Cl_{n2} (V_a), O[-SO₂-C₆H_{n3}(NO₂)_{n1}Cl_{n2}]₂ (V_b), O(SO₂-F)₂ (V_c) a O(SO₂-CF₃)₂ (V_d), M_3 je odstupující skupina, která zahrnuje Cl nebo Br-; M_3 je s výhodou Cl-. 5-hydroxymethyl substituované oxazolidinony (III) reagují se sulfonylačním činidlem (V_a - V_d), přičemž vzniká meziproduct oxazolidinon sulfonát (VI_a - VI_d).

Sulfonační reakce přeměny 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonů (III) na odpovídající oxazolidinonulfonáty (VI) probíhá tak, že reagují 5-hydroxymethyl substituované oxazolidinony (III) s alespoň jedním molárním ekvivalentem sulfonylačního činidla (V_a - V_d) v přítomnosti báze v inertním rozpouštědle při asi 0 °C. Funkční báze jsou triethylamin, tributylamin, diizopropylethylamin, DABCO, DBU, DBN, *n*-butyllithium, ethylmagneziumchlorid a jejich ekvivalenty; výhodný je triethylamin. Mezi inertní rozpouštědla patří většina organických rozpouštědel například dichlormethan, THF, DMA, DMF, ethylacetát a jejich ekvivalenty; výhodný je dichlormethan.

Amonolýza, reakce přeměny oxazolidinonsulfonátů (VI) na odpovídající 5-aminomethyl substituované oxazolidinonaminy (VII), probíhá v otevřeném nebo uzavřeném prostředí, avšak s výhodou probíhá v uzavřeném prostředí.

V každém případě probíhá amonolýza tak, že reagují oxazolidinonsulfonáty (VI) s amoniakem (s výhodou vodným) s výhodou s rozpouštědlem nebo směsí rozpouštědel. Výhodná rozpouštědla jsou ta, která rozpouští jak oxazolidinonsulfonáty (VI), tak vodný amoniak, protože rozpuštěním obou je reakce mezi nimi zajištěna. Proces však může také probíhat s rozpouštědly, která pouze částečně rozpouští oxazolidinonsulfonáty (VI), nevýhodou pak je, že je reakce celkově pomalejší. V případě *m*-nitrobenensulfonátů je výhodným rozpouštědlem směs acetonitril/izopropanol nebo THF/isopropanol. Systém je vystaven sníženému tlaku. Pak je systém uzavřen nebo utěsněn a přidá se amoniak (s výhodou vodný amoniak) a zahřeje se na méně než 50 °C, s výhodou na méně než 40 °C, výhodně asi 38 °C (asi 20,67 kPa). Při asi 38-40 °C je tlak asi 0 až asi 68,9 kPa, což je daleko pod horní hranici tlaku. Za těchto podmínek, při asi 60 °C, je tlak asi 137,8kPa.



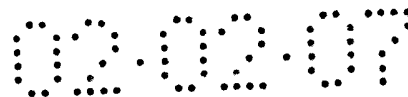
S výhodou probíhá amonolýza asi při tlaku 0 až 137,8 kPa, výhodněji asi při 0 až 34,45 kPa a při asi 60 °C nebo méně. Nebo probíhá reakce v otevřeném systému při refluxi. V takovém případě bude teplota mírně nižší a reakce bude vyžadovat ke svému celému průběhu o něco delší dobu. Amoniak může být buď vodný, v roztoku alkoholu nebo bezvodý; avšak vodný amoniak je výhodnější.

Nebo může probíhat reakce s vodným amoniakem v přítomnosti aromatického aldehydu (IX, Ar-CHO), s výhodou salicylaldehydu. Z 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII) a aldehydu (IX) se tvoří Schiffova báze vzorce (oxazolidinon N=CH-Ar), která je pak hydrolyzována ve vodném roztoku kyseliny, jak je známo odborníkům v dané oblasti, vznikají požadované 5-aminomethyl substituované oxazolidinonaminy (VII). K potlačení tvorby dimerů může být použit aromatický aldehyd (IX). 5-aminomethyl substituované oxazolidinonaminy (VII) jsou acylovány známými postupy, například na acylhalogenidy nebo acylanhydridy, které tvoří odpovídající 5-acylamidomethyl substituovaný oxazolidinon (VIII), viz Schéma D. Všechny alkoholové nebo amino ochranné skupiny musí být odstraněny poté, co se připraví 5-acylamidomethyl substituované oxazolidinony (VIII). Mohou však být odstraněny dříve v průběhu reakce v závislosti na konkrétních substituentech, jak je známo odborníkům v dané oblasti.

5-acylamidomethyl substituované oxazolidinony (VIII) jsou známy jako antibakteriální farmaceutické látky. R_2 je vybráno ze skupiny sestávající z -H, C_1 - C_{12} alkyl volitelně substituovatelný jedním nebo více halogeny (C_3 - C_7)cyklo(C_5 - C_9)alkyl nebo -O- R_{2a} , kde R_{2a} je C_1 - C_6 alkyl. R_2 je s výhodou C_1 alkyl.

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

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 "Z₁" nebo „R_i“, 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 Z₁ může představovat dvojmocnou proměnnou v případě, že je připojena ke vzorci CH₃-C(=Z₁)H. Skupiny R_i a R_j mohou představovat jednomocné proměnné substituenty, jestliže jsou připojeny ke vzorci CH₃-CH₂-C(R_i)(R_j)-H. Jsou-li chemické vzorce zapsány lineárně, tak jako 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 nejbližše vlevo stojící atom, který není v závorce. Tedy ve výše uvedeném vzorci jsou oba R_i a R_j vázány k předcházejícímu atomu uhlíku. Také pro každou molekulu se zavedeným systémem číslování atomů uhlíku, například steroidy, jsou tyto atomy uhlíku označovány jako C_i , kde i je přirozené číslo odpovídající číslu uhlíkového atomu. Například C_6 představuje šestou pozici nebo číslo atomu uhlíku ve steroidním jádru, jak je tradičně značeno odborníky chemie steroidů. Rovněž označení „ R_6 “ představuje proměnný substituent (jednomocný nebo dvojmocný) na C_6 pozici.

Chemické vzorce nebo jejich části zapsané lineárně představují atomy v přímém řetězci. Symbol „-“, obecně znamená vazbu mezi dvěma atomy ve vazbě. Tak $CH_3-O-CH_2-CH(R_i)-CH_3$ představuje sloučeninu 2-substituovanou-1-methoxypropanu. Podobně symbol „=“ představuje dvojnou vazbu, například $CH_2=C(R_i)-O-CH_3$, a symbol „≡“ představuje trojnou vazbu, například $CH≡C-CH(R_i)-CH_2-CH_3$. 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-methylpiridin může být zapsána lineárně takto: $N^*=C(CH_3)-CH=CCl-CH=C^*H$, 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-piperaziny jako $-N^*-(CH_2)_2-N(C_2H_5)-CH_2-C^*H_2$.

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, $-C(X_1)(X_2)-$ 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_1), který je „pod“ substituentem (X_2) 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_2) připojený "nad" (X_1) je

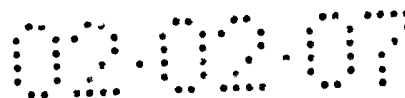


označován jako substituent v konfiguraci beta (β) a jeho vazba s atomem uhlíku je označována nepřerušovanou čarou.

Pokud je proměnný substituent dvojmocný, valence mohou být společné nebo oddělené nebo obojí podle definice proměnné. Například proměnná R_i vázaná na atom uhlíku jako $-C(=R_i)-$ může být dvojmocná a může být definována jako oxo nebo keto (pokud tvoří karbonylovou skupinu $(-CO-)$) nebo jako dvě zvlášť navázané jednomocné proměnné substituenty $\alpha-R_{i-j}$ a $\beta-R_{i-k}$. Pokud je dvojmocná proměnná R_i definována jako soubor dvou jednomocných proměnných substituentů, je zvykem definovat dvojmocnou proměnnou ve formě " $\alpha-R_{i-j};\beta-R_{i-k}$ " nebo v nějaké její variantě. V takovém případě jsou obě $\alpha-R_{i-j}$ a $\beta-R_{i-k}$ připojeny na atom uhlíku a dávají $-C(\alpha-R_{i-j})(\beta-R_{i-k})-$. Například pokud jednomocná proměnná R_6 , $-C(=R_6)-$ definována jako komplex dvou jednomocných proměnných substituentů, dva jednomocné proměnné substituenty jsou $\alpha-R_{6-1};\beta-R_{6-2}, \dots, \alpha-R_{6-9};\beta-R_{6-10}$, atd., dávají $-C(\alpha-R_{6-1})(\beta-R_{6-2}), \dots, -C(\alpha-R_{6-9})(\beta-R_{6-10})$ atd. Podobně pro dvojmocnou proměnnou R_{11} , $-C(=R_{11})-$, dva jednomocné proměnné substituenty jsou $\alpha-R_{11-1};\beta-R_{11-2}$. Pro kruhový substituent, pro který neexistuje rozdělení na α a β (například v důsledku přítomnosti dvojně vazby uhlík, uhlík v kruhu) a pro substituent vázaný na atom uhlíku, který není částí kruhu, je výše uvedené značení platné, ale znaky α a β jsou vynechány.

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 $-C_1(R_i)H-C_2(R_j)H-$ (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_i a R_j 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_i a R_j spolu tvoří $-CH_2-CH_2-O-CO-$...“, což znamená lakton, ve kterém je karbonyl vázán na C_2 . Avšak jestliže označení "... R_i a R_j 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 přirozená 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 C₂-C₄ alkoxykarbonyl popisuje skupinu CH₃-(CH₂)_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_i-C_j" do závorek a jeho umístěním přímo (bez mezery) před část definice, která je vymežována. Podle této volitelné konvence (C₁-C₃)alkoxykarbonyl má stejný význam jako C₂-C₄ alkoxykarbonyl protože "C₁-C₃" se týká pouze počtu atomů uhlíku v alkoxy skupině. Stejně tak oba zápisy C₂-C₆ alkoxyalkyl a (C₁-C₃)alkoxy(C₁-C₃)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.

Bude-li v nárocích uveden přímo komplexní (cyklický) substituent, na konci výrazu pojmenování/označení bude tento určitý substituent označen (v závorce) tak, aby to odpovídalo stejnému výrazu pojmenování/označení v jednom ze schémat, kde bude také uvedena chemická struktura vzorce určitého substituentu.

TLC je chromatografie na tenké vrstvě.

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]on-5-en.

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

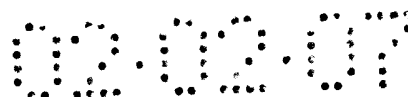
DMA je dimethylacetamid.

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 zakoncentrovány, což dá požadovanou sloučeninu(y).

IR je infračervená spektroskopie.

CMR je ¹³C magnetická rezonanční spektroskopie, chemické posuny se uvádějí v ppm (δ) ve směru klesajícího pole od TMS.



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

- ϕ 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 (589A).

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 farmaceuticky vyrábějící takové farmaceutikum z fyzikálně/chemického hlediska s ohledem na složení, formulaci, stabilitu, přijatelnost pro organismus a biologickou dostupnost.

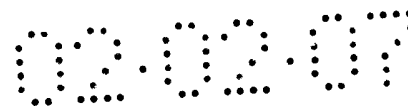
Je-li použita dvojice rozpouštědel, jejich poměr je vyjádřen objem/objem (obj./obj.).

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

NNNNNN-NN-N jsou čísla z registru Chemical Abstracts Service (CAS, Columbus, Ohio), kde každé „N“ je přirozené číslo od 0 do 9, ovšem počáteční nuly šesti členné 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, Systém Development Corporation (SDC) Orbit Search Service, Lockheed Dialog, Bibliographic Retrieval Systems, Querstel, atd. Registrační čísla CAS některých sloučenin, které byly registrovány, 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]-2-oxo-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 molů) v DMAC (300 ml) bylo ochlazeno na 0 °C. V oddělené baňce byla směs *t*-amylalkoholu (75 ml, 60,37 g, 0,685 molů, 3,23 ekvivalent) a heptanu (75 ml) ochlazena 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 molů = 2/15 ekvivalent *n*-butyllithia), přičemž byla teplota udržována pod 10 °C. Pak byla přidána směs lithium *t*-amylátu k N-karbobenzoxy-3-fluor-4-(N-karbobenzoxypiperazinyl)anilinu (II) při teplotě pod 10 °C.

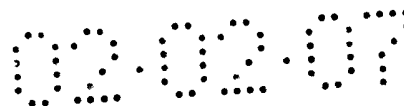
Pak byl přidán čistý S-(+)-3-chlor-1,2-propandiol (I, CAS #60827-45-4, 22 ml, 29,1 g, 0,263 molů, 1,24 ekvivalent) proplachovaný malým množstvím heptanu. Reakční směs byla pak míchána při teplotě 20-25 °C a sledována na TLC (methanol/ dichlormethan; 5/95) dokud nebyla reakce dokončena. Reakční směs byla pak přidána do směsi kyseliny octové (40 ml, 42,0 g, 0,699 molů, 3,29 ekvivalent) v methanolu (700 ml) a vodě (700 ml). Vzniklá suspenze byla míchána při teplotě 20-25°C po dobu 30 minut, ochlazena na 0 °C, míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a filtrována. Koláč byl promyt směsí methanol/voda (50/50) a vysušen 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-karbobenzoyloxy)piperazinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol (III)

t-Amylalkohol (0,967g, 10,97mmol, 2,571 ekvivalent) byl ochlazen na -10 °C. Za stálého míchání bylo přidáno butyllithium (4,3 ml, 2,5 M v hexanu, 10,8 mmol, 2,5 ekvivalent), zatímco teplota byla udržována pod 5 °C.

N-karbobenzoxy-3-fluor-4-(N-karbobenzoxypiperazinyl)anilin (II, 1,9780 g, 4,267 mmol, 1,000 ekvivalent) a dimethylacetamid (6,2 ml) byly míchány, protřepány a ochlazeny na 25 °C, čímž vznikla řídká suspenze. Pak byla přidána směs lithium *t*-amylátu do N-



-benzyloxykarbonyl-3-fluor-4-((4-benzyloxykarbonyl)-1-piperazinyl)anilinu (II), která byla zatím protřepávána při teplotě menší než -20°C . Výsledná směs byla zahřáta na 0°C a byl přidán S-(+)-3-chlor-1,2-propandiol (I, 0,5672 g, 5,131 mmol, 1,20 ekvivalent). Výsledná směs byla zahřáta na 21°C a míchána po dobu 7,5 hodin. Reakční směs byla přidána do směsi methanolu (28 ml) a ledové kyseliny octové (0,73 ml, 12,75 mmol) o teplotě $20-22^{\circ}\text{C}$. Výsledná suspenze byla pak ochlazena na -30°C a výsledný produkt byl vyloučen filtrací ve vakuu a promyt methanolem o teplotě -30°C . Pevné látky byly vysušeny proudem dusíku, čímž vznikla titulní sloučenina, TLC (eluent chlorform/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 δ ; 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 δ ; MS (CI, m/e) = 430 (100%, P+1).

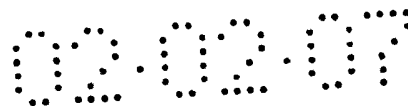
Příklad 3

(R)-[N-3-(3-fluor-4-(4-morfolinylfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)]methanol (III)

Tetrahydrofuran (3,0 ml) a *t*-amylalkohol (0,66 ml, 6,03 mmol, 2,00 ekvivalent) byly míchány. Bylo přidáno butyllithium (1,8 ml, 2,5 M v hexanu, 4,55 mmol, 1,5 ekvivalent) při třepání, přičemž byla teplota udržována pod $2,5^{\circ}\text{C}$.

N-karbobenzoxy-3-fluor-4-morfolinylanilin (II, *J. Med. Chem.*, 39(3), 673 (1996), 0,9942 g, 3,009 mmol, 1,000 ekvivalent) a tetrahydrofuran (3,5 ml) byly smíchány, protřepány a ochlazeny. Pak byla přidána směs lithium *t*-amylátu ke směsi karbamátu (II) při teplotě pod 8°C a promyta tetrahydrofuranem (1 ml).

Tetrahydrofuran (3,2 ml) a S-(+)-3-chlor-1,2-propandiol (I, 0,299 ml, 3,58 mmol, 1,19 ekvivalent) byly smíchány. Směs byla ochlazena na -16°C a byl přidán *t*-butoxid draselný, zatímco byla teplota udržována pod -10°C (3,2 ml, 1,0 M v tetrahydrofuranu, 3,2 mmol, 1,07 ekvivalent). Výsledná suspenze byla míchána při -14 až 0°C po dobu 1 hodiny a pak byla přidána směs anionů lithia, přičemž obě směsi měly teplotu 0°C , pak byla směs propláchnuta THF (2 ml). Výsledná suspenze byla míchána při teplotě $20-23^{\circ}\text{C}$ po dobu 2 hodin a pak ochlazena na 6°C a byla přidána směs monohydrátu kyseliny citrónové (0,4459 g, 2,122 mmol, 0,705 ekvivalent) ve vodě (10 ml). Výsledné kapalné fáze byly odděleny a nižší vodná fáze byla promyta ethylacetátem (12 ml). Organické vrstvy byly spojeny a rozpouštědlo bylo odstraňováno pod sníženým tlakem dokud nedosáhla váha zbytkové hodnoty 9,73 g. Byly přidány heptan (10 ml) a voda (5 ml) a rozpouštědlo bylo odstraňováno pod sníženým tlakem



dokud nezůstal konečný objem 5 ml. Vysrážený produkt byl vyloučen filtrací ve vakuu a promyt vodou (7 ml). Vysrážený produkt byl vysušen proudem dusíku, čímž vznikla titulní sloučenina, TLC (chlorform/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 δ ; 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 δ ; MS (EI, m/e) = 296.

Případně může být výsledný produkt extrahován 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.

Příklad 4

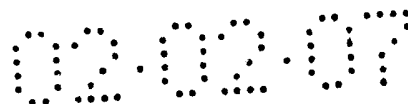
(R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-methanol (III)

Roztok *t*-amylalkoholu (75 ml, 60,3 g, 0,68 m) a heptanu (75 ml) byla míchána a ochlazená na $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Směs reagovala s *n*-butyllithiem v heptanu (1,6 M, 0,46 m, 290 ml) po dobu 30 minut při teplotě $< 10\text{ }^\circ\text{C}$. Po 30 minutách byla přidána 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 $0\text{ }^\circ\text{C}$, zatímco teplota byla udržována na hodnotě $< 10\text{ }^\circ\text{C}$. Směs byla míchána po dobu 30 minut, pak reagovala s S-(+)-3-chlor-1, 2-propandiolem (I, 22 ml, 0,26 m). Směs přestala být ochlazována a byla ponechána, aby se ohřála na $20\text{-}25\text{ }^\circ\text{C}$. Reakce byla sledována pomocí TLC a byla ukončena po 8 hodinách. Reakční směs byla vlita do směsi methanolu (700 ml), vody (700 ml) a kyseliny octové (40 ml) a míchána po dobu 30 minut při teplotě $20\text{-}25\text{ }^\circ\text{C}$, pak byla ochlazená na $0\text{ }^\circ\text{C}$ a míchána dalších 30 minut. Směs byla filtrována, promyta vodným methanolem (50/50) a vysušen pod sníženým tlakem při teplotě $45\text{ }^\circ\text{C}$, čímž vznikla titulní sloučenina, TLC (silikagel; methanol/dichlormethan, 5/95) $R_f = 0,5$. (90,3 % výtěžek).

Příklad 5

3-nitrobenzensulfonát ester (R)-[N-3-[3-fluor-4-(N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methanolu (VI)

Směs (R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methanolu (III, PŘÍKAD 1, 43 g, 0,1 m) a dichlormethanu (500 ml) reagovala s triethylaminem (32 ml, 0,23 m) a byla ochlazená na $-5\text{ }^\circ\text{C}$. K této směsi byla přidána směs 3-



-nitrobenzensulfonylchloridu (CAS # 121-51-7, 32 g, 0,14 ml) v dichlormethanu (60 ml), zatímco byla teplota udržována na hodnotě $< 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny. Reakce byla sledována pomocí TLC a ukončena za 45 minut. Směs byla zředěna dichlormethanem (500 ml) a pak promyta vodou (2 x 600 ml). Organická fáze pak byla promyta kyselinou chlorovodíkovou (1N, 400 ml) a zakoncentrována na hustý zbytek. Zbytek byl zředěn methanolem (200 ml) a míchán po dobu 1,5 hodiny. Pevné látky byly filtrovány, promyty methanolem a vysušeny pod sníženým tlakem při teplotě $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ přes noc, čímž vznikla titulní sloučenina, TLC (silikagel; methanol/methylenchlorid, 5/95) $R_f = 0,75$.

Příklad 6

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-methyl]-acetamid (VII)

Suspenze 3-nitrobenzensulfonát esteru (R)-(N-3-[3-fluor-4-(N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanolu (VI, Příklad 5, 50 g, 0,081 ml), izopropanolu (250 ml), acetonitrilu (400 ml) a vodného hydroxidu amonného (29 hmotnostních % amoniaku, 500 ml) se zahřívala na $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 3,5 hodiny. Směs reagovala s větším množstvím vodného hydroxidu amonného (100 ml) a byla míchána po dobu 20 hodin. Během této doby byla reakce sledována pomocí TLC a v tuto dobu ukončena. Směs byla zakoncentrována pod sníženým tlakem za horka a suspendována ve směsi dichlormethan/voda (1250 ml/750 ml). Fáze byly odděleny a organická fáze byla zakoncentrována, čímž vznikl zbytek.

Zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu (2 l) a reagoval s triethylaminem (20 ml, 0,14 m). Směs byla pak vystavena reakci s acetanhydridem (10 ml, 0,11 m) při teplotě $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 10 minut. Acetylace byla sledována pomocí TLC a za 15 minut ukončena. Organická směs byla promyta vodou (2 x 400 ml) a pak zakoncentrována na pevnou látku. Pevné látky rekrystalizovaly z ethanolu (400 ml), byly filtrovány a vysušeny pod sníženým tlakem, čímž vznikla titulní sloučenina, TLC (silikagel; methanol/ dichlormethan, 5/95) $R_f = 0,6$.



Příklad 7

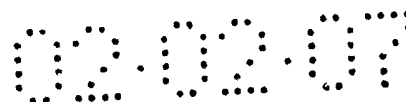
(S)-N-[[3-[3-fluor-4-(1-piperazinyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid hydrochlorid (meziprodukt)

Směs (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamidu (VII, Příklad 6, 35 kg, 74,5 molů), palladia na aktivním uhlí (5 %, 10 kg, 50 % voda), methanolu (550 l) a tetrahydrofuranu (250 l) byla protřepávána při teplotě 22 °C až 42 °C pod tlakem 289,38 až 344,5 kPa pod vodíkovou atmosférou. Po 31 hodinách indikovala TLC analýza konec reakce a vodík byl odstraněn pomocí dusíku. Katalyzátor byl odstraněn filtrací a filtrát byl zakoncentrován ve vakuu na 100 l. K výsledné směsi, ochlazené na 2 °C, byl přidán methanol (50 l) a pak směs methanolu (100 l) a acetylchloridu (6,04 kg, 77 molů) při teplotě -2 °C až 6 °C. Výsledná směs byla míchána po dobu 90 minut, pak zakoncentrována ve vakuu na 60 l, zředěna acetonem (100 l) a dále zakoncentrována na 100 l. Výsledná suspenze byla zředěna acetonem (200 l) a míchána po dobu 15 hodin při teplotě 16 °C. Pevné látky byly vyloučeny filtrací, promyty acetonem (50 l) a vysušeny pod sníženým tlakem při teplotě 20 °C až 25 °C, čímž vznikl požadovaný produkt. Ten byl rozpuštěn v methanolu (56 l) při teplotě 53 °C, zředěn acetonem (150 l), míchán po dobu 30 minut při teplotě 48 °C a pak ochlazen na 15 °C a míchán po dobu 18 hodin. Pevné látky byly vyloučeny filtrací, promyty acetonem (50 l) a vysušeny pod sníženým tlakem při teplotě 20 °C až 25 °C, čímž vznikla titulní sloučenina, NMR (CDCl₃) 7,56-7,45, 7,31, 7,12-6,86, 4,79, 4,09-4,0, 3,81, 3,62, 3,40-3,11 a 2,01 δ.

Příklad 8

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamid seskvihydrát (VIII)

K míchané směsi (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(1-piperazinyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid hydrochloridu (Příklad 7, 16,2 kg, 43,5 molů), tetrahydrofuranu (205 kg) a triethylaminu (10,1 kg, 100 molů) byl přidáván acetoxyacetylchlorid (6,5 kg, 47,8 molů) v tetrahydrofuranu (11,1 kg) po dobu 35 minut při teplotě 22-23 °C. Po 40 minutách, během nichž byla provedena TLC a HPLC analýza a zjištěno kompletní vytvoření meziproduktu acetoxyacetamidu, byla směs zakoncentrována pod sníženým tlakem na 30 l, byla zředěna methanolem (100 l) a zakoncentrována na 30 l. Ke zbytku byl přidán methanol (25 l) a vodný roztok uhličitanu draselného (5,6 kg v 56 l). Výsledná směs byla míchána po dobu 20 hodin při teplotě 22 °C až 25 °C, poté TLC a HPLC analýza indikovala konec reakce. pH bylo



upraveno na 7 až 7,5 kyselinou chlorovodíkovou (4 N, 14,3 l). Směs byla míchána po dobu 18 hodin při teplotě 15 až 22 °C, pak 3 hodiny při teplotě 2 °C až 5 °C. Pevné látky byly vyloučeny filtrací, promyty vodou (68 l) a vysušeny při teplotě 20 °C až 25 °C recyklovaným dusíkem, čímž vznikl požadovaný produkt. Surový produkt byl rozpuštěn ve vodě (225 l) při teplotě 60 °C až 70 °C, přečištěn na 0,6 mikronovém filtru, byl zředěn proplachováním vodou (55 l) a míchán po dobu 17 hodin při teplotě 15 °C. Pevné látky byly vyloučeny filtrací, promyty vodou při 15 °C a vysušeny při 45 °C recyklovaným dusíkem do vody s obsahem 0,33 %. Tyto pevné látky byly rozpuštěny v roztoku ethylacetátu (143 l), methanolu (65 l) a vody (1,95 l) při teplotě 60 °C až 65 °C. Roztok byl ochlazen na 15 °C až 25 °C a míchán po dobu 16 hodin při rekrystalizaci. Pevné látky byly vyloučeny filtrací, promyty ethylacetátem (75 l) a vysušeny při teplotě 45 °C dusíkem, čímž vznikl požadovaný produkt. Produkt byl ještě dvakrát rekrystalizován z vody (147 l, pak 133 l) při teplotě 60 °C až 70 °C, pokaždé přečištěn přes 0,6 mikronový filtr a promyt vodou (40 l a 30 l). Pevné látky byly sušeny na filtru při teplotě 30 °C recyklovaným dusíkem, čímž vznikla, po rozdrcení v mlecím zařízení, titulní sloučenina ve formě seskvihydrátu (6,45 % vody), TLC (silikagel; methanol/ dichlormethan, 5/95) $R_f = 0,45$; $[\alpha]_D = -20^\circ$ ($c = 1,0$, ethanol).

Příklad 9

3-nitrobenzensulfonát ester (R)-[N-3-[3-fluor-4-(N-1-(4--karbobenzoxy)piperaziny]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methanolu (VI)

K suspenzi (R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperaziny]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methanolu (III, Příklad 1, 5,086 g, 11,86 mmol) v dichlormethanu (50 ml) a triethylaminu (2,0 ml, 14,38 mmol) při teplotě 0 °C byl přidáván po kapkách po dobu 6 minut roztok 3-nitrobenzensulfonylchloridu (V) v dichlormethanu (0,356M, 33,4 ml, 11,89 mmol). Směs byla míchána po dobu 3,25 hodiny a pak bylo přidáno dalších 3,4 ml (1,21 mmol) 0,356 M roztoku 3-nitrobenzensulfonylchloridu (V). Po 1,75 hodinovém míchání byla přidána kyselina chlorovodíková (1N, 50 ml). Fáze byly odděleny a kapalná fáze byla extrahována z dichlormethanu. Sloučené organické fáze byly promyty solankou, vysušeny pomocí síranu manganatého a zakoncentrovány. Koncentrát byl rekrystalizován z horké směsi dichlormethyl/methanol, čímž vznikla titulní sloučenina, teplota tání 155 až 157 °C; NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 8,72, 8,51, 8,23, 7,81, 7,35, 7,01, 6,91, 5,17, 4,85, 4,44, 4,39, 4,09, 3,85, 3,68 a 3,01 δ ; CMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 44,26, 46,81, 50,91, 67,64, 69,54, 69,91, 107,85, 114,32, 119,85, 123,55, 128,30, 28,47, 128,91, 129,15, 131,51, 133,71, 136,99, 137,70,



148,71, 153,62, 155,57 a 155,88 δ ; IR (emulze v minerálním oleji) 1744, 1703, 1528, 1520, 1367, 1347 a 1192 cm^{-1} ; MS (EI, M/Z) 614, 411, 107, 91, 79, 65 a 56; $[\alpha]_D = -78^\circ$ ($c = 0,9812$, CHCl_3); TLC (ethylacetát/hexan, 3/1) $R_f = 0,43$.

Příklad 10

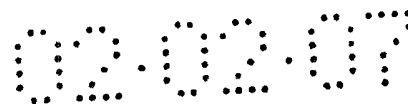
ester 2-nitrobenzensulfonát-(R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanolu (VI)

Podle postupu uvedeného v příkladu 5 (pro výrobu esteru 3-nitrobenzensulfonylu (VI) bez významných změn, reaguje (R)-(N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol (III, PŘÍKLAD 1, 1,106 g, 2,578 mmol) s triethylaminem (0,54, 3,882 mmol) a 2-nitrobenzensulfonylchlorid obchodní kvality (V, 679 mg, 3,064 mmol), čímž vzniká titulní sloučenina, NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 8,15, 7,82, 7,37, 7,06, 6,94, 5,17, 4, 89, 4,59, 4,50, 4,10, 3,98, 3,69 a 3,03 δ ; IR, (suspenze v minerálním oleji) 1757, 1697, 1517, 1445, 1423, 1376, 1237 a 1188 cm^{-1} ; MS (EI, M/Z; relativní zastoupení): 614 (18,3, M^+), 91 (100), 69 (23,8) a 56 (52,9); TLC (ethylacetát/hexan, 3/1) $R_f = 0,31$.

Příklad 11

2,4-dinitrobenzensulfonát ester (R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)-piperazinyl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-methanolu (VI)

Podle postupu uvedeného v příkladu 5 (pro výrobu esteru 3-nitrobenzensulfonylu) bez významných změn (R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol (III, Příklad, 1, 1,094 g, 2,550 mmol) reaguje s triethylaminem (0,55, 3,950 mmol) a 2, 4-dinitrobenzensulfonyl chloridem obchodní kvality (833 mg, 3,124 mmol), čímž vzniká titulní sloučenina, NMR (CDCl_3 , 400 MHz) \square ; IR (suspenze v minerálním oleji) 1756, 1697, 8,59, 8,38, 7,35, 7,02, 5,17, 4,88, 4,74, 4,58, 4,10, 3,98, 3,71 a 3,05 δ , IR (suspenze v minerálním oleji) 1756, 1697, 1554, 1541, 1517, 1351, 1237 a 1189 cm^{-1} ; MS (FAB, M/Z, relativní zastoupení) 660 (21,3, $[M+H]^+$), 659 (24,2, M^+), 102 (76,5) a 91 (100); TLC (ethylacetát/hexan, 3/1) $R_f = 0,41$.



Příklad 12

ester (R)-[N-3-(3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-oxo-5-oxazolidinyl)-methanol-4-chlorbenzensulfonátu (VI)

K suspenzi (R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methanolu (III, příklad 1, 3,450 g, 8,034 mmol) v dichlormethanu (40 ml) a triethylaminu (2,55 ml, 18,3 mmol) při -12°C byl přidán 4-benzensulfonylchlorid (V, Aldrich Chemical Co.- commerial, 2,298 g, 10,88 mmol) ve formě pevné látky. Směs byla míchána v lázni o 0 °C po dobu 2,5 hodiny, pak promyta vodou (2 x 35 ml) a 1N kyselinou chlorovodíkovou (35 ml). Organické extrakty byly zakoncentrovány na konečné množství 20 ml a byl přidán methanol (50 ml). Sraženina byla vyloučena filtrací ve vakuu, promyta methanolem, vysušena a znovu rozpuštěna v methylenchloridu (55 ml). Směs byla zakoncentrována na suspenzi o váze 32 g a byl přidán methanol (11 ml). Sraženina byla vyloučena filtrací ve vakuu, promyta methanolem a vysušena. Pevné látky pak byly rozpuštěny v methylenchloridu (58 ml) a přečištěny sloupcovou chromatografií (silikagel, 93 g 40-63 μ; eluovaný ve 450 ml každé z následujících směsí ethylacetát/cyklohexan: 25/75; 35/65; 45/55; 55/45; nakonec sloučeno 50 % eluentu). Výsledný produkt byl zakoncentrován na 200 ml a bylo přidáno 200 ml heptanu. Sraženina byla vyloučena filtrací ve vakuu a vysušena, čímž vznikla titulní sloučenina; TLC (silikagel; methanol/chlorform 5/95) $R_f = 0,53$; MS (FAB, M/Z) = 04,7 (100 %, $[P+H]^+$); NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) 7,93, 6,7, 7,75, 7,48-7,32, 7,12-7,03, 5,12, 4,93-4,92, 4,40, 4,09, 3,69, 3,57 a 2,96 δ; CMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) 43,51, 45,84, 50,22, 66,33, 69,75, 70,75, 106,63, 14,08, 119,83, 127,59, 127,87, 128,43, 129,62, 130,00, 133,31, 133,63, 135,52, 136,84, 139,63, 153,54, 154,40 a 154,62 δ.

Příklad 13 2,5-dichlorbenzensulfonát ester (R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-(karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-oxo-5-oxazolidinyl)methanolu (VI)

K suspenzi (R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methanol (III, Příklad 1, 3,439 g, 8,008 mmol) v dichlormethanu (40 ml) a triethylaminu (2,55 ml, 18,3 mmol) při -8 °C byl přidán najednou 2,5-dichlorbenzensulfonylchlorid (V, Aldrich Chemical Co. – koupený, 2,675 g, 10,90 mmol) ve formě pevné látky. Směs byla míchána v lázni při 0 °C po dobu 2,5 hodiny, pak promyta vodou (2 x 35 ml) a 1N kyselinou chlorovodíkovou (35 ml). Organické extrakty byly pak zakoncentrovány na 12,0 g a toto množství bylo přečištěno sloupcovou chromatografií



(silikagelový sloupec, 108 g, 40-63 μ , eluováno ve 450 ml každé z následujících směsí ethylacetát/cyklohexan: 10/90, 20/80, 30/70, 40/60 a 60/40 vyloučí posledních 20% eluentu). Spojený eluent byl zakoncentrován a bylo přidáno 300 ml methanolu. Sraženina byla vyloučena filtrací ve vakuu, promyta methanolem a vysušena, čímž vznikla titulní sloučenina, TLC (silikagel; methanol/chlorform 5/95) $R_f = 0,66$; MS (FAB M/Z) = 638,6 (100 %, $[P+H^+]$); NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,04, 7,57-7,32, 7,06, 6,91, 5,16, 4,89-4,47, 4,42, 4,08, 3,93, 3,67 a 3,01 δ ; CMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 43,93, 45,51, 50,56, 67,26, 69,16, 69,46, 107,55, 113,98, 119,41, 127,92, 128,10, 128,54, 131,21, 131,46, 132,97, 133,44, 133,50, 134,68, 135,15, 136,45, 136,61, 153,36, 155,22 a 155,53 δ .

Příklad 14

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

K suspenzi (R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanolu (III, příklad 1 3,437 g, 8,003 mmol) a 4-nitrobenzensulfonylchloridu (V, 75 % čistý technický materiál, Aldrich Chemical Co.- zakoupený, 3,077 g, 10,41 mmol) v dichlormethanu (32 ml) při 0 °C byl přidán triethylamin (2,23 ml, 16,0 mmol). Směs byla míchána v lázni při 0 °C po dobu jedné hodiny, pak byla přidána voda (1 ml) a směs byla míchána při teplotě 20 °C až 25 °C po dobu 30 minut. Byl přidán dichlormethan (75 ml) a směs byla promyta kyselinou chlorovodíkovou (5 %, 50 ml), pak hydrogenuhličitanem sodným (5 %, 50 ml) a vysušena pomocí síranu hořečnatého. Organické extrakty byly pak zakoncentrovány a koncentrát byl dán do vařící směsi ethylacetát/cyklohexan (1/1, 10 ml) a přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, 4 cm X 6", 40-63 μ ; s využitím eluce ve 400 ml každé z následujících směsí ethylacetát/cyklohexan: 20/80, 30/70, 40/60, 50/30, 60/40 a 70/30, přičemž se odebral posledních asi 45 % eluentu). Příslušné frakce byly spojeny a zakoncentrovány na pevnou látku, která byla rozpuštěna v 70 ml dichlormethanu a 50 ml ethylacetátu. Směs byla zakoncentrována na 50 ml dvakrát a po každém zakoncentrování byl přidán cyklohexan (50 ml). Sraženina byla vyloučena filtrací ve vakuu, promyta cyklohexanem a vysušena, čímž vznikla titulní sloučenina, TLC (silikagel; ethylacetát/cyklohexan 60/40) $R_f = 0,37$; NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,36, 8,07, 7,38-7,29, 7,03, 6,89, 5,15, 4,86-4,80, 4,39, 4,07, 3,80, 3,67 a 3,00 δ ; CMR ($CDCl_3$, 75 MHz)

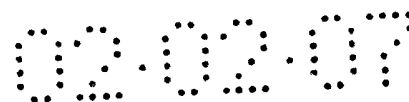


43,85, 46,34, 50,45, 67,20, 69,17, 69,57, 107,64, 113,88, 119,34, 124,63, 127,85, 128,05, 128,49, 129,26, 132,67, 136,48, 136,57, 140,75, 150,95, 153,29, 155,14 a 155,40 δ .

Příklad 15

(S)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-methylamin (VII)

Pod dusíkovou atmosférou při 40 °C byly míchány 3-nitrobenzensulfonát ester (R)-[N-3-[3-fluor-4-(N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanolu (VI, příklad 5, 1,0099 g, 1,643 mmol), izopropanol (5,6 ml), acetonitril (9,0 ml), benzaldehyd (0,50 ml, 4,92 mmol) a vodný amoniak (29,8 hmotnostních %, 9,5 ml, 148,6 mmol) Směs byla míchána při teplotě 40 °C po dobu 21,5 hodiny, pak zakoncentrována pod sníženým tlakem. Byl přidán toluen (13,3 ml) a ethanol (6,0 ml) a směs byla zahřáta v lázni při 70 °C. Pak byla přidávána monohydrát kyseliny citrónové (2,433 g, 11,58 mmol) během 3,5 hodiny a fáze byly odděleny při 64 °C. Organická fáze byla promyta vodou (2,5 ml) při 64 °C. Spojené vodné vrstvy byly promyty toluenem (10 ml) při teplotě 64 °C. Pak byl přidán toluen (10 ml) ke kapalné směsi a směs byla ochlazena na 0 °C. Sraženina byla vyloučena filtrací ve vakuu, promyta toluenem (10 ml) o teplotě 0 °C a vodou (10 ml) o teplotě a vysušena na pevnou látku. Část této pevné látky (0,7301 g) byla suspendována ve vodě (10 ml) a dichlormethanu (10 ml) a pH bylo upraveno z 2,78 na 13,92 kapalným hydroxidem sodným (50 %, 0,3915 g, 4,90 mmol) při teplotě -4 °C až -2 °C. Směs byla zahřáta na 20 °C až 25 °C a sonifikována za stálého míchání po dobu 0,5 hodiny. Dichlormethan (55 ml), nasycený vodný roztok chloridu sodného (5 ml) a voda (35 ml) byly přidány a fáze byly odděleny. Kapalná fáze byla promyta dvakrát dichlormethanem (25 ml) a spojené organické fáze vysušeny pomocí síranu sodného, filtrována a zakoncentrována pod sníženým tlakem. Byl přidán toluen (5 ml) a dále byl pomalu přidáván heptan (25 ml). Výsledná sraženina byla vyloučena filtrací ve vakuu, promyta heptanem (20 ml) a vysušena, čímž vznikla titulní sloučenina, TLC (silikagel; methanol/chlorform 10/90) R_f = 0,32; MS (EI), M/Z (relativní intenzita = 428 (28 %, M⁺), 252 (15 %), 92 (32 %), 91 (100%); NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7,46, 7,38-7,27, 7,12, 6,90, 5,16, 4,69-4,60, 3,98, 3,80, 3,67, 3,09, 3,00-2,92 a 1,30 δ ; CMR (CDCl₃, 75 MHz) 43,94, 44,89, 47,60, 50,63, 67,23, -73,84, 107,29, 113,72, 119,37, 127,92, 128,07, 128,52, 133,79, 136,05, 136,64, 154,57, 155,19 a 155,61 δ .



Příklad 16

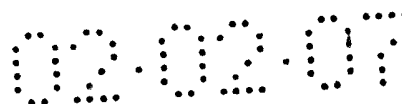
4-nitrobenzensulfonát ester (R)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanolu (VI)

K suspenzi (R)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol (III, Příklad 3, 43,0 g, 145 mmol) a triethylaminu (36 g, 355 mmol) v dichlormethanu (450 ml) při 0 °C byla přidána směs 4-nitrobenzensulfonyl chloridu (V, 32 g, 145 mmol) v dichlormethanu (55 ml). Směs byla míchána v lázni o teplotě 0 °C po dobu 30 minut a pak byla reakce ukončena přidávkem kyseliny chlorovodíkové (10 %, 200 ml). Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla znovu extrahována dichlormethanem (200 ml). Spojené organické extrakty byly pak zakoncentrovány sloupcovou chromatografií (silikagel, 4 cm X 6", 40-63 μ ; methanol/ dichlormethan 1-2/98-99, asi 8 l). Příslušné fáze byly spojeny a zakoncentrovány, čímž vznikla titulní sloučenina, $R_f = 0,2$; NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,73, 8,54, 8,23, 7,82, 7,33, 7,04, 6,91, 4,86, 4,42, 4,12, 3,86, a 3,05 δ ; CMR ($CDCl_3$, 75 MHz, částečný) 46,42, 50,89, 66,87, 69,09, 69,45, 107,45, 113,95, 118,84, 123,14, 128,73, 131,08, 133,28 a 137,27 δ .

Příklad 17

(S)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-methylaminsalicilaldehydimin

Směs 3-nitrobenzensulfonát esteru (R)-[N-3-(3-fluor-4-(4-morfolinylfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanolu (VI, příklad 16, 20,608 g, 42,803 mmol), izopropanolu (149 ml), acetonitrilu (245 ml), salicylaldehydu (13,7 ml, 129 mmol) a vodného amoniaku (30 %, 257 ml, 4,02 mol), byla ohřáta na 40 °C, míchána při 39 °C až 42 °C po dobu 24 hodin. Směs byla pak ochlazená na -22 °C a sraženina byla zachycena filtrací ve vakuu, promyta vodou (10 ml) a vysušena, čímž vznikla titulní sloučenina, TLC (silikagel; methanol/chlorform 5/95) $R_f = 0,79$; EIMS (m/z , relativní intenzita) = 399 (M^+ , 51) 234 (11), 196 (11), 149 (22), 135 (100), 134 (47); NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8,44, 7,41, 7,33-6,87, 4,96-4,88, 4,12, 3,94-3,84 a 3,04 δ ; CMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 48,21, 50,99, 61,94, 66,95, 71,30, 107,68, 114,12, 117,02, 118,43, 118,82, 119,01, 131,93, 133,04, 136,51, 154,24, 155,47, 160,78 a 168,87 δ .



Příklad 18

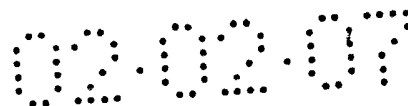
(S)-N-[[3-(3-fluor-4-morfolinylfenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid (VIII)

(S)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methylaminsalicylaldehyd imin (příklad 17, 1,0068 g, 2,521 mmol) byl suspendován ve vodě (10 ml) a 37 % vodné kyselině chlorovodíkové (0,417 ml, 5,04 mmol) a směs byla míchána při teplotě 20 °C až 25 °C po dobu 15 hodin. Byl přidán toluen (10 ml) a fáze byly odděleny; pak byla organická fáze promyta kyselinou chlorovodíkovou (1M, 5 ml) a spojené kapalně fáze byly promyty toluenem (10 ml). Toluen byl zpětně extrahován kyselinou chlorovodíkovou (1M, 5 ml). Spojené organické fáze byly pak upraveny na pH 13,0 vodným hydroxidem sodným (50 %, 1,83 g, 22,9 mmol). K výsledné suspenzi byl pak přidán dichlormethan (10 ml) a chlorid sodný (1 g) a fáze byly odděleny. Vodná fáze byla pak promyta dichlormethanem (10 ml). Ke spojené organické fázi byl pak přidán acetanhydrid (0,472 ml, 5,00 mmol), přičemž byla teplota udržována na 24 °C až 27 °C. Směs byla míchána po dobu 40 minut, pak byla přidána voda (5 ml). Fáze byly odděleny a vodná fáze byla promyta dichlormethanem (5 ml). Spojené organické fáze byly zakoncentrovány a byl přidán ethylacetát (25 ml). Směs byla zahřáta na 70 °C a pak byla výsledná směs pomalu ochlazována na 25 °C. Sraženina byla vyloučena filtrací ve vakuu, promyta ethylacetátem o teplotě -25 °C (5 ml) a vysušena, čímž vznikla titulní sloučenina, HPLC hlavní složky (99,93 % plošných na 254 nm detekce) doba zdržení = 0,97 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 dostačující množství vody k vytvoření 1000 ml; průměr proudu = 3ml/min.

Příklad 19

(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) byla ochlazena 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 byla teplota směsi udržována na hodnotě menší než -20 °C. Výsledný roztok *t*-amylátu lithného (I) byl pak přidán ke směsi N-karbobenzoxy-3-fluor-4-(N-karbobenzoxypiperazinyl)anilinu, přičemž byla teplota udržována na hodnotě menší než -20 °C a směs byla promyta THF (4 ml). K výsledné směsi o teplotě -28 °C byl pak přidán S-glycidol (IV, 0,3360 g, 4,536 mmol). Směs pak byla míchána 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/chlorform10/90) $R_f = 0,60$.

Příklad 20

ester (R)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol-4-nitrobenzensulfonátu (VI)

Titulní sloučenina byla získána podle postupu uvedeného v Příkladu 16 bez podstatných změn, pouze záměnou výchozího materiálu za 4-nitrobenzensulfonylchlorid.

Příklad 21

2-nitrobenzensulfonát ester (R)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanolu (VI)

Titulní sloučenina byla získána podle postupu uvedeného v Příkladu 16 bez podstatných změn, pouze záměnou výchozího materiálu za 2-nitrobenzensulfonylchlorid.

Příklad 22

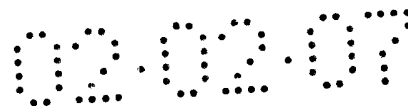
2,4-dinitrobenzensulfonát ester (R)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl] methanolu (VI)

Titulní sloučenina byla získána podle postupu uvedeného v Příkladu 16 bez podstatných změn, pouze záměnou výchozího materiálu za 2,4-dinitrobenzensulfonylchlorid.

Příklad 23

4-chlorbenzensulfonát ester (R)-[N-3-[3-Fluoro-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-methanolu (VI)

Titulní sloučenina byla získána podle postupu uvedeného v Příkladu 16 bez podstatných změn, pouze záměnou výchozího materiálu za 4-chlorbenzensulfonylchlorid.

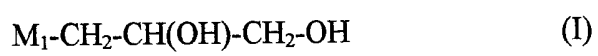


Příklad 24

2,5-dichlorbensulfonát ester (R)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanolu (VI)

Titulní sloučenina byla získána podle postupu uvedeného v Příkladu 16 bez podstatných změn, pouze záměnou výchozího materiálu za 2,5-dichlorbensulfonylchlorid.

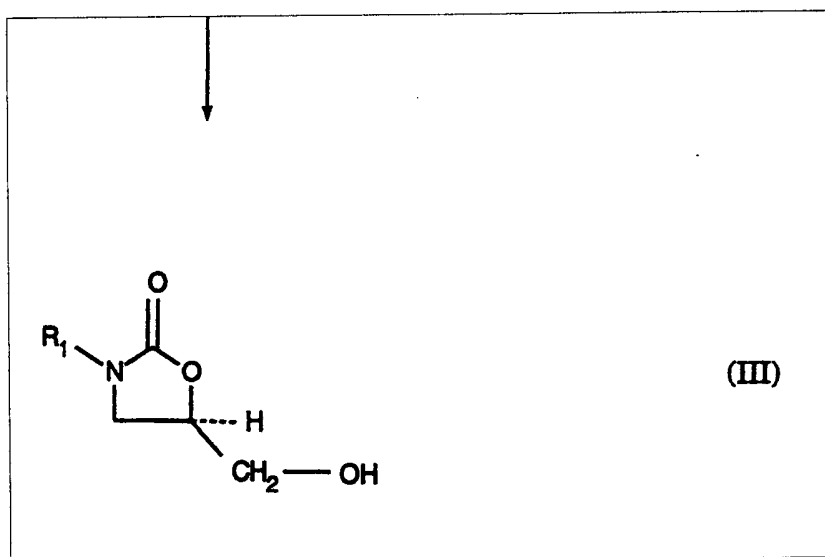
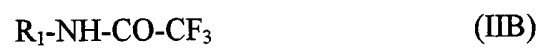
SCHÉMA A



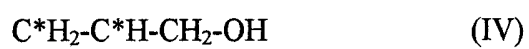
+



nebo



SCHEMA B

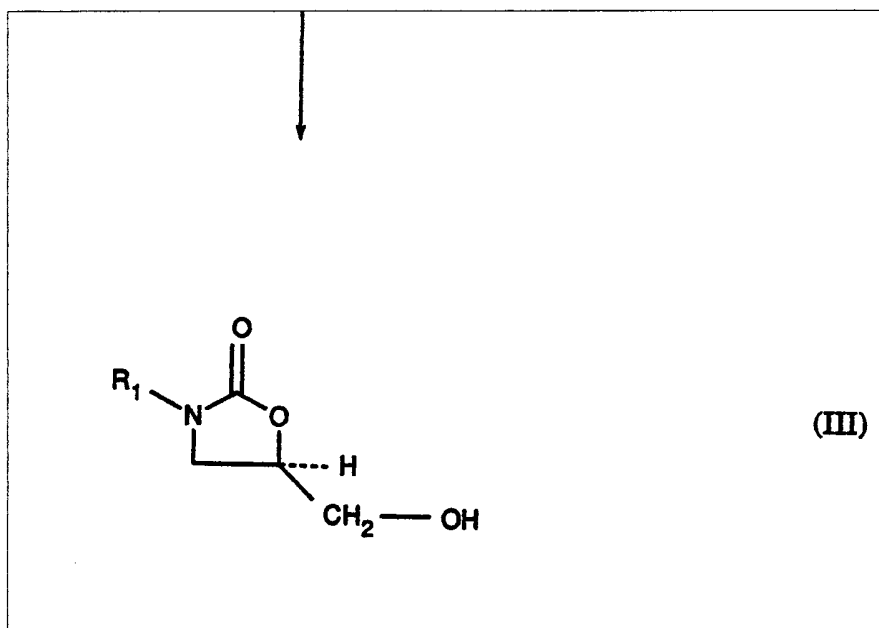


kde atomy uhlíku označené * jsou všechny vázány na stejný atom kyslíku (-O-) a tvoří tak tři členný kruh známý jako epoxid.

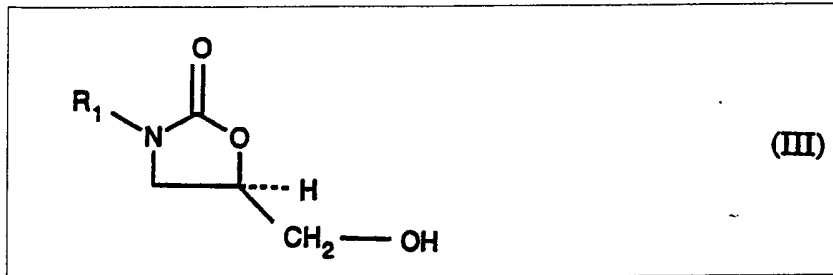
+



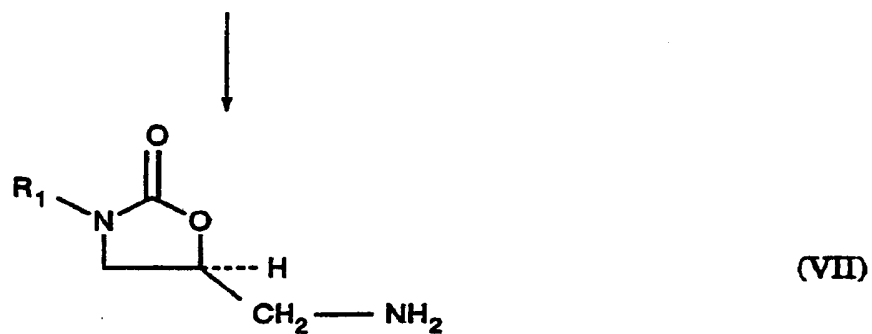
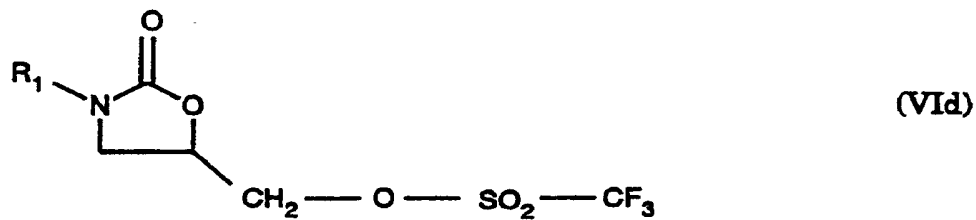
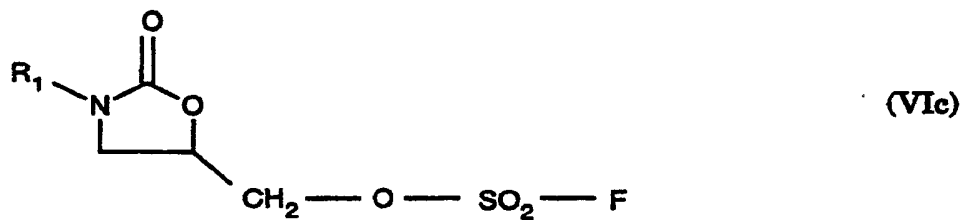
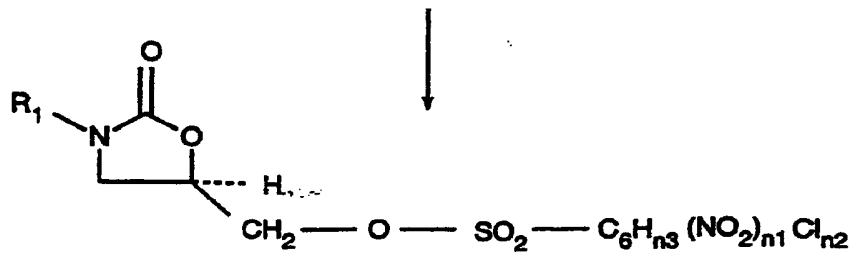
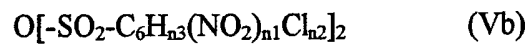
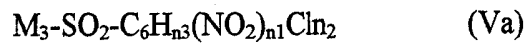
nebo



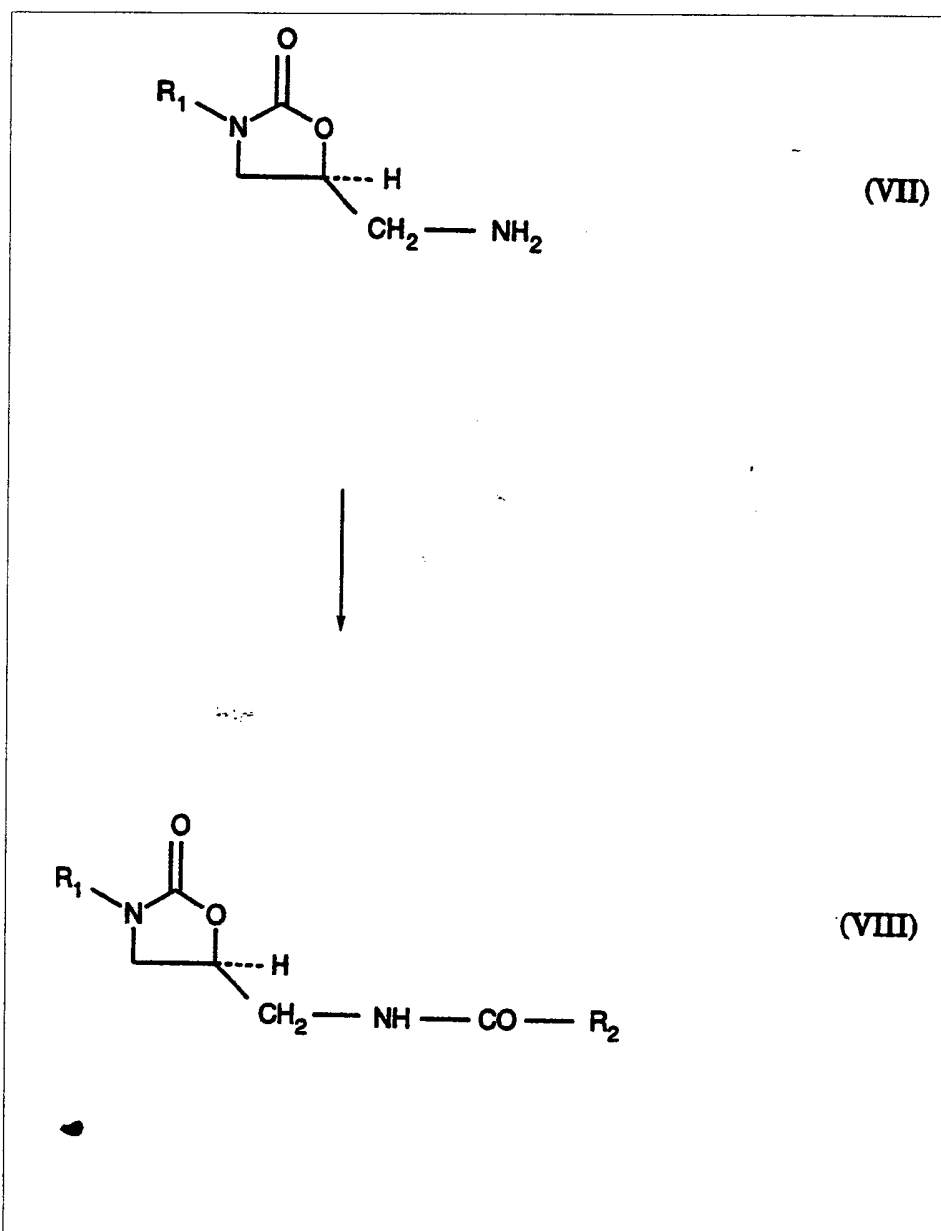
SCHEMA C



+

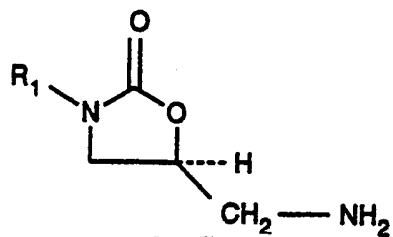


SCHEMA D

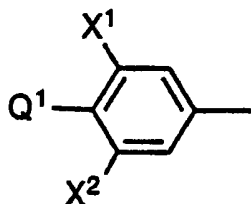


PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů vzorce (VII)



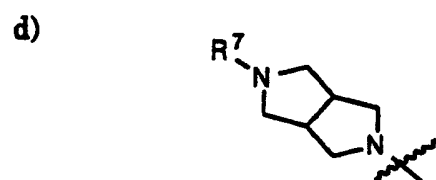
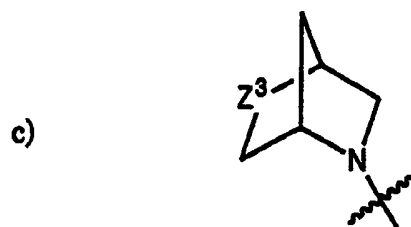
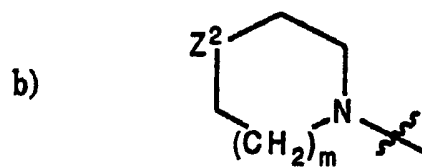
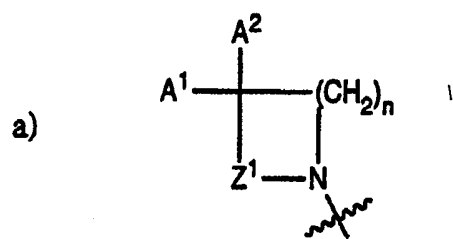
kde R₁ je



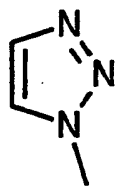
kde X₁ je -H nebo -F;

kde X₂ je -H nebo -F;

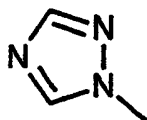
kde Q₁ je:



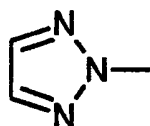
i)



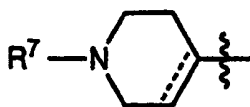
j)



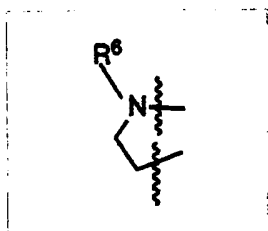
k)



m)



Q¹ a X² spolu tvoří



kde Z¹ je:

- a) -CH₂-,
- b) -CH(R⁴)-CH₂-,
- c) -C(O)- nebo
- d) -CH₂CH₂CH₂-

kde Z² je:

- a) -O₂S-,
- b) -O-,

- c) $-N(R^7)-$
- d) $-OS-$ nebo
- e) $-S-$,

kde Z^3 je:

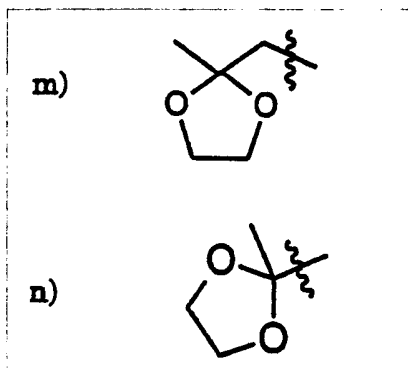
- a) $-O_2S-$,
- b) $-O-$,
- c) $-OS-$ nebo
- d) $-S-$,

kde A^1 je:

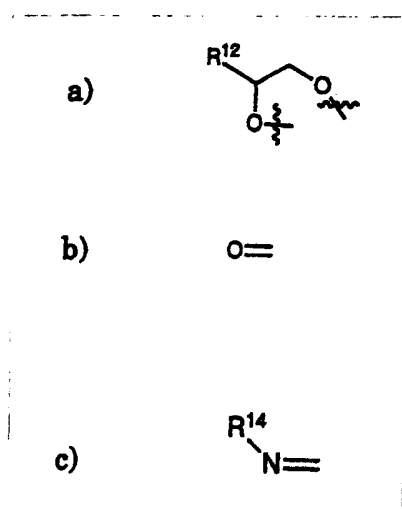
- a) $H-$ nebo
- b) CH_3 ,

kde A^2 je:

- a) $H-$,
- b) $HO-$,
- c) CH_3- ,
- d) $-CH_3O-$,
- e) $R^2O-CH_2-C(O)-NH-$,
- f) $R^3O-C(O)-NH-$,
- g) $(C_1 - C_2)alkyl-O-C(O)-$,
- h) $HO-CH_2-$,
- i) CH_3O-NH- ,
- j) $(C_1 - C_3)alkyl-O_2C-$,
- k) $CH_3-C(O)-$,
- l) $CH_3-C(O)-CH_2-$,



A¹ a A² spolu tvoří:



kde R¹ je:

- a) -CHO,
- b) -COCH₃,
- c) -COCHCl₂,
- d) -COCHF₂,
- e) -CO₂-CH₃,
- f) -SO₂CH₃ nebo
- g) -COCH₂OH,

kde R² je:

- a) H-,
- b) CH₃-,
- c) fenylo-CH₂ nebo
- d) CH₃C(O)-,

kde R³ je:

- a) (C₁ - C₃)alkyl- nebo
- b) fenylo-

kde R⁴ je:

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

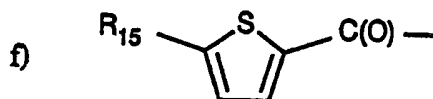
kde R⁵ je:

- a) H-,

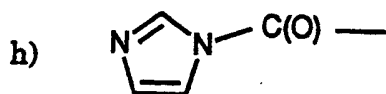
- b) $(C_1 - C_3)\text{alkyl-}$,
- c) $\text{CH}_2 = \text{CH-CH}_2\text{-}$ nebo
- d) $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$,

kde R_6 je:

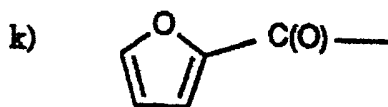
- a) $\text{CH}_3\text{-C(O)-}$,
- b) H-C(O)- ,
- c) $\text{Cl}_2\text{CH-C(O)-}$,
- d) $\text{HOCH}_2\text{-C(O)-}$,
- e) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-}$,



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



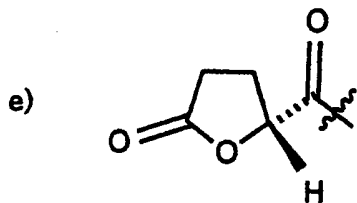
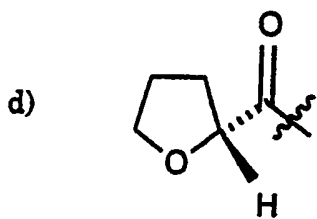
- i) $\text{H}_3\text{C-C(O)-O-CH}_2\text{-C(O)-}$,
- j) $\text{H-C(O)-O-CH}_2\text{-C(O)-}$,



- l) $\text{CH} \equiv \text{CH-CH}_2\text{O-CH}_2\text{-C(O)-}$ nebo
- m) $\text{fenyl-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(O)-}$,

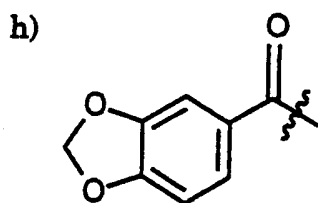
kde R^7 je:

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



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

g) R^9-SO_2- ,



i) $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,

j) $\text{R}^{16}-(\text{CH}_2)_2-$,

k) $\text{R}^{13}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,

l) $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,

m) $\text{NC}-\text{CH}_2-$ nebo

n) $\text{F}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$,

kde R^8 je:

a) $\text{H}-$,

b) $(\text{C}_1 - \text{C}_4)\text{alkyl}-$,

c) $\text{aryl}-(\text{CH}_2)_p$

d) $\text{ClH}_2\text{C}-$,

e) $\text{Cl}_2\text{HC}-$,

f) $\text{FH}_2\text{C}-$,

g) F_2HC- nebo

h) $(C_3 - C_6)$ cykloalkyl,

kde R^9 je:

a) $-CH_3$,

b) $-CH_2Cl$,

c) $-CH_2CH = CH_2$,

d) aryl nebo

e) CH_2CN ,

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

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

kde R^{12} je :

a) H-,

b) $CH_3O-CH_2OCH_2-$ nebo

c) $HOCH_2-$,

kde R^{13} je:

a) CH_3- ,

b) $HOCH_2-$,

c) $(CH_3)_2N$ -fenyl nebo

d) $(CH_3)_2N-CH_2-$,

kde R^{14} je:

a) $HO-$,

b) CH_3O- ,

c) H_2N- ,

d) $CH_3O-C(O)-O-$,

e) $CH_3-C(O)-O-CH_2-C(O)-O-$,

f) fenyl- $CH_2-O-CH_2-C(O)-O-$,

g) $HO-(CH_2)_2-O-$,

h) $CH_3O-CH_2-O-(CH_2)_2-O-$ nebo

i) CH_3O-CH_2-O- ,

kde R^{15} je:

a) H- nebo

b) $Cl-$,

kde R^{16} je:

- a) HO-,
- b) CH_3O - nebo
- c) F,

kde m je 0 nebo 1,

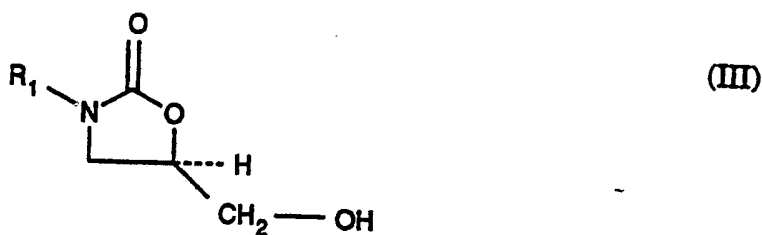
kde n je 1 až 3;

kde p je 0 nebo 1;

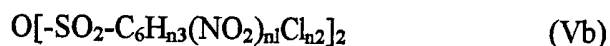
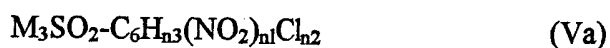
kde aryl je fenyl nebo fenyl substituovaný jedním z následujících:

- a) -F,
- b) - C_1 ,
- c) - OCH_3 ,
- d) -OH,
- e) - NH_2 ,
- f) -(C_1 - C_4)alkyl,
- g) -O-C(O)- OCH_3 nebo
- h) - NO_2 a jejich chráněné formy, které sestávají z:

(1) reakce 5-hydroxymethyl substituovaných oxazolidinonalkoholů vzorce



kde R_1 je uvedeno výše, se sulfonylačním činidlem vybraným ze skupiny sestávající ze sloučenin vzorce (Va - Vd)



kde n_1 je 0, 1 nebo 2;

kde n_2 je 0 až 4 za předpokladu, že:

pokud n_1 je 0, n_2 je 2, 3 nebo 4,

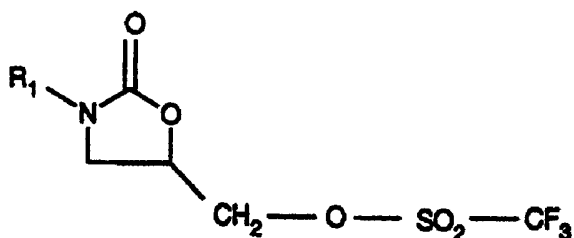
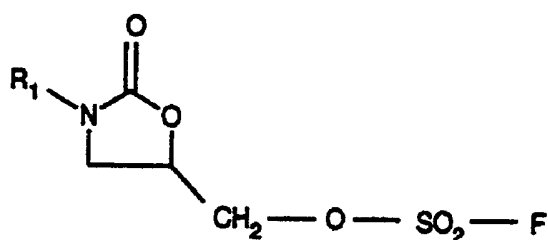
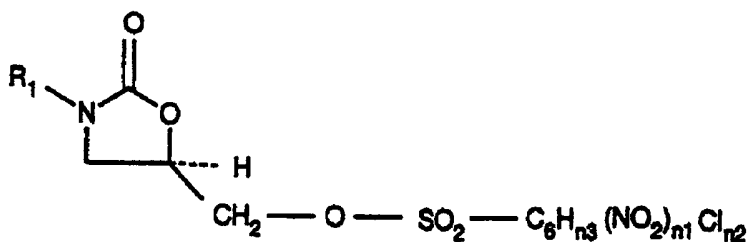
pokud n_1 je 1, n_2 je 0 nebo 1,

pokud n_1 je 2, n_2 je 0;

kde n_3 je $5 - (n_1 + n_2)$;

kde M_3 je Cl- nebo Br- , čímž vzniká odpovídající oxazolidinonsulfonát

vzorce (VIa - VIId)



a

(2) reakce oxazolidinonsulfonátu (VIa - VIId) s amoniakem při tlaku menším než 206,7 kPa.

2. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII)

podle nároku 20, kde sulfonylační činidlo (V) je vybráno ze skupiny sestávající z 2-nitrobenzensulfonátu, 3-nitrobenzenesulfonátu, 4-nitrobenzenesulfonátu, 2,4-dinitrobenzensulfonátu a 2,5-dichlorbenzensulfonátu.

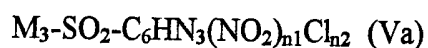


3. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonoaminů (VII) podle nároku 2, kde sulfonylační činidlo (V) je 3-nitrobenzensulfonát.
4. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII) podle nároku 1, kde krok (2) probíhá při tlaku 0 až 137,8 kPa.
5. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII) podle nároku 4, kde krok (2) probíhá při tlaku 0 až 34,45 kPa.
6. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII) podle nároku 1, kde krok (2) probíhá při teplotě 60°C nebo méně.
7. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII) podle nároku 1, kde R₁ je fenyl substituovaný jedním -F a jednou substituovanou amino skupinou.
8. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII) podle nároku 7, kde R₁ je:
3-fluor-4-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]fenyl nebo
3-fluor-4-(4-morfoliny]fenyl.
9. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII) podle nároku 1, kde krok (2) probíhá v přítomnosti aldehydu.
10. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII) podle nároku 9, kde aldehyd je Ar-CHO, kde Ar- je fenyl- případně substituovaný F-, Cl-, Br-, Cl₁ - C₅ alkyl, HO-, O₂N-, CH₃-O- nebo C₂H₅-O-.
11. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII) podle nároku 9, kde aldehyd je salicylaldehyd.
12. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII) podle nároku 1, kde M₃ je Cl-.

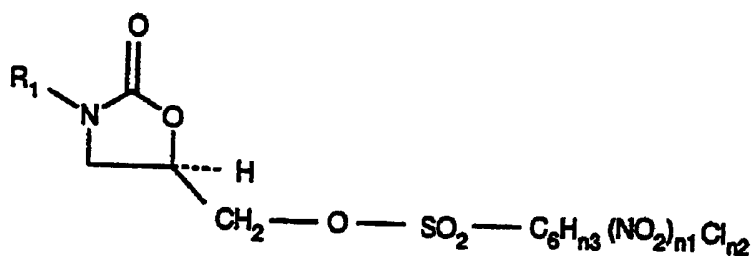
13. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII) podle nároku 1, kde krok (2) probíhá za atmosférického tlaku.

14. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII) podle nároku 1, kde reakce probíhá v přítomnosti vody.

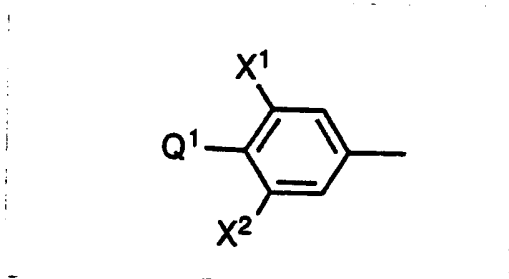
15. Způsob přípravy 5-aminomethyl substituovaných oxazolidinonaminů (VII) podle nároku 1, kde sulfonylační činidlo (V) je



16. Oxazolidinonsulfonát vzorce (VIa nebo VIb)



kde R₁ je

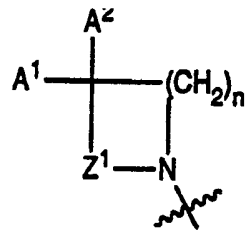


kde X¹ je -H nebo -F,

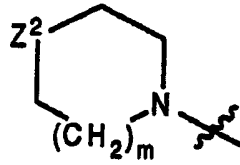
kde X² je -H nebo -F,

kde Q¹ je:

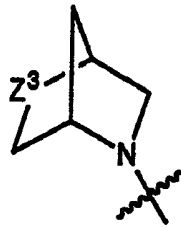
a)



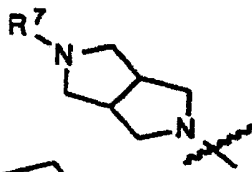
b)



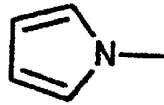
c)



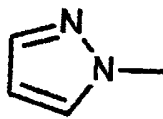
d)



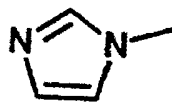
e)

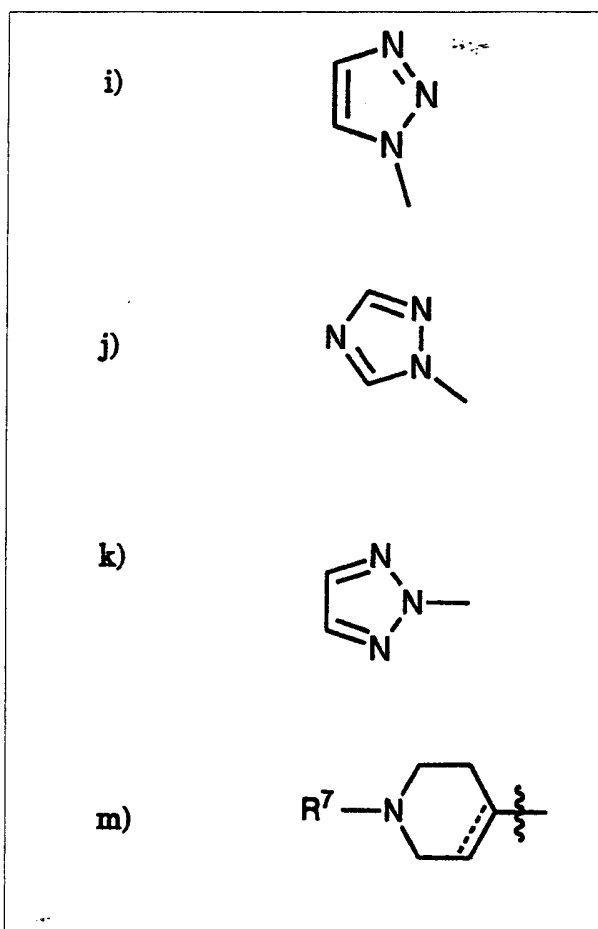


g)

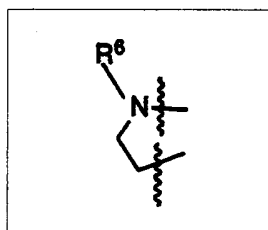


h)





Q¹ a X² spolu tvoří



kde Z¹ je:

- e) -CH₂-,
- f) -CH(R⁴)-CH₂-,
- g) -C(O)- nebo
- h) -CH₂CH₂CH₂-

kde Z² je:

- f) -O₂S-,
- g) -O-,
- h) -N(R⁷)-
- i) -OS- nebo

j) -S-,

kde Z^3 je:

- a) $-O_2S-$,
- b) $-O-$,
- c) $-OS-$ nebo
- d) $-S-$,

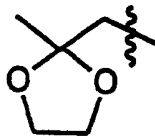
kde A^1 je:

- a) H- nebo
- b) CH_3 ,

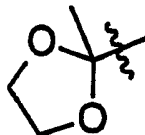
kde A^2 je:

- a) H-,
- b) HO-,
- c) CH_3- ,
- d) $-CH_3O-$,
- e) $R^2O-CH_2-C(O)-NH-$,
- f) $R^3O-C(O)-NH-$,
- g) $(C_1 - C_2)alkyl-O-C(O)-$,
- h) $HO-CH_2-$,
- i) CH_3O-NH- ,
- j) $(C_1 - C_3)alkyl-O_2C-$,
- k) $CH_3-C(O)-$,
- l) $CH_3-C(O)-CH_2-$,

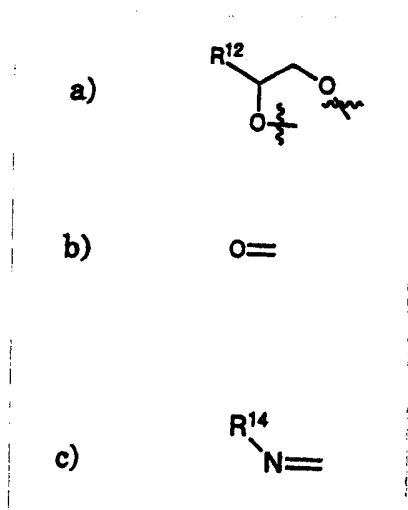
m)



n)



A¹ a A² spolu tvoří:



kde R¹ je:

- CHO,
- COCH₃,
- COCHCl₂,
- COCHF₂,
- CO₂-CH₃,
- SO₂CH₃ nebo
- COCH₂OH,

kde R² je:

- H-,
- CH₃-,
- fenyl-CH₂ nebo
- CH₃C(O)-,

kde R³ je:

- (C₁ - C₃)alkyl- nebo
- fenyl-

kde R⁴ je:

- H- nebo
- HO-,

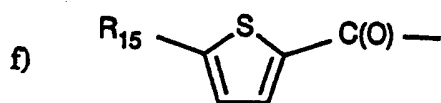
kde R⁵ je:

- H-,
- (C₁ - C₃)alkyl-,

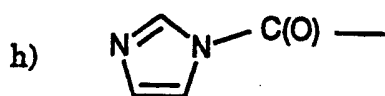
- c) $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH}_2-$ nebo
 d) $\text{CH}_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$,

kde R_6 je:

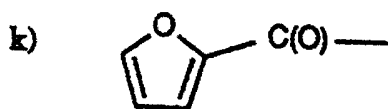
- a) $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-$,
 b) $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$,
 c) $\text{Cl}_2\text{CH}-\text{C}(\text{O})-$,
 d) $\text{HOCH}_2-\text{C}(\text{O})-$,
 e) CH_3SO_2- ,



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



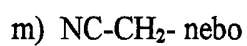
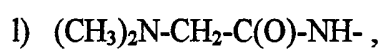
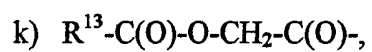
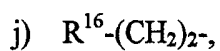
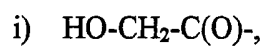
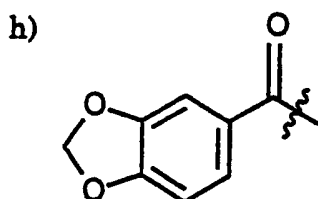
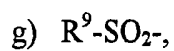
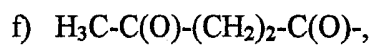
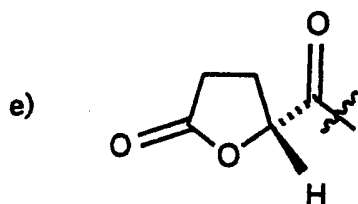
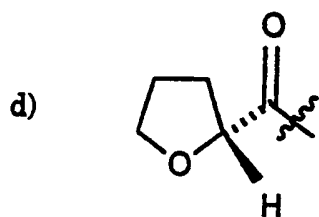
- i) $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,
 j) $\text{H}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,



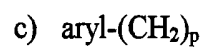
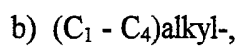
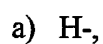
- l) $\text{CH} \equiv \text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ nebo
 m) fenyl- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,

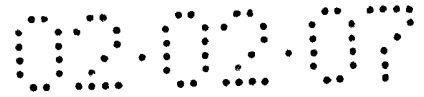
kde R^7 je:

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



kde R^8 je:





g) F_2HC- nebo

h) $(C_3 - C_6)$ cykloalkyl,

kde R^9 je:

a) $-CH_3$,

b) $-CH_2Cl$,

c) $-CH_2CH = CH_2$,

d) aryl nebo

e) CH_2CN ,

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

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

kde R^{12} je :

a) H-,

b) $CH_3O-CH_2OCH_2-$ nebo

c) $HOCH_2-$,

kde R^{13} je:

a) CH_3- ,

b) $HOCH_2-$,

c) $(CH_3)_2N$ -fenyl nebo

d) $(CH_3)_2N-CH_2-$,

kde R^{14} je:

a) HO-,

b) CH_3O- ,

c) H_2N- ,

d) $CH_3O-C(O)-O-$,

e) $CH_3-C(O)-O-CH_2-C(O)-O-$,

f) fenyl- $CH_2-O-CH_2-C(O)-O-$,

g) $HO-(CH_2)_2-O-$,

h) $CH_3O-CH_2-O-(CH_2)_2-O-$ nebo

i) CH_3O-CH_2-O- ,

kde R^{15} je:

a) H- nebo

b) Cl-,

kde R¹⁶ je:

- a) HO-,
- b) CH₃O- nebo
- c) F,

kde m je 0 nebo 1,

kde n je 1 až 3;

kde p je 0 nebo 1;

kde aryl je fenyl substituovaný nulou (0) nebo jedničkou (1) z následujících:

- a) -F,
- b) -C₁,
- c) -OCH₃,
- d) -OH,
- e) -NH₂,
- f) -(C₁-C₄)alkyl,
- g) -O-C(O)-OCH₃ nebo
- h) -NO₂ a jejich chráněné formy,

kde n₁ je 0, 1 nebo 2;

kde n₂ je 0 až 4 za předpokladu, že:

pokud n₁ je 0, n₂ je 2, 3 nebo 4,

pokud n₁ je 1, n₂ je 0 nebo 1,

pokud n₁ je 2, n₂ je 0;

kde n₃ je 5 - (n₁ + n₂).

17. Oxazolidinonsulfonát (VIa nebo VIb) podle nároku 16, který je ester:

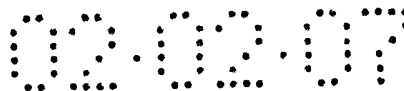
3-nitrobenzensulfonát-(R)-[N-3-[3-fluor-4-(N-1-(4-karbobenzoxy)piperaziny]fenyl]-
-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanolu,

2-nitrobenzensulfonát (R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperaziny]fenyl]-
-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanolu,

2,4-dinitrobenzensulfonát (R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)
-piperaziny]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanolu,

(R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperaziny]fenyl]-2-oxo-5-
-oxazolidinyl]methanol-4-chlorbenzensulfonátu,

(R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperaziny]fenyl]-2-oxo-5-
-oxazolidinyl]methanol 2,5-dichlorbenzensulfonátu,



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

(R)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol 3-nitrobenzensulfonátu,

(R)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol 4-nitrobenzensulfonátu,

(R)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol 2-nitrobenzensulfonátu,

(R)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol-2,4-dinitrobenzensulfonátu,

(R)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol-4-chlorbenzensulfonátu,

(R)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol-2,5-dichlorbenzensulfonátu.

18. Oxazolidinonsulfonát (VIa nebo VIb) podle nároku 17, který je ester:

3-nitrobenzensulfonát (R)-[N-3-[3-fluor-4-(N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanolu,

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

2,4-dinitrobenzensulfonát (R)-[N-3-[3-fluor-4-[N-1-(4-karbobenzoxy)piperazinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanolu,

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

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

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

(R)-[N-3-[3-fluor-4-morfolinylfenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol 3-nitrobenzensulfonátu.

~~3-~~